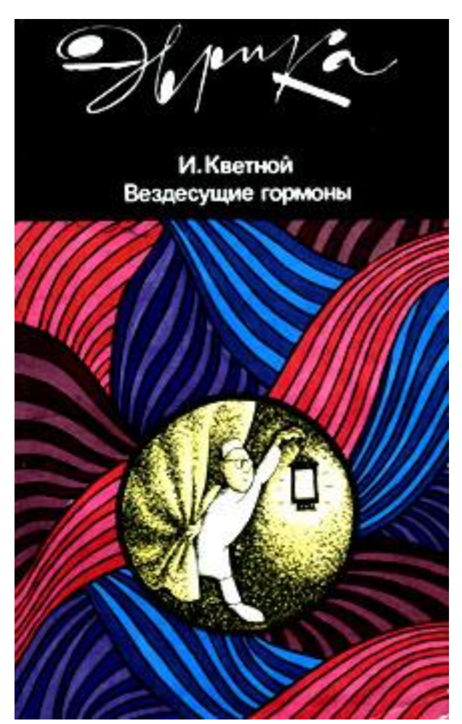
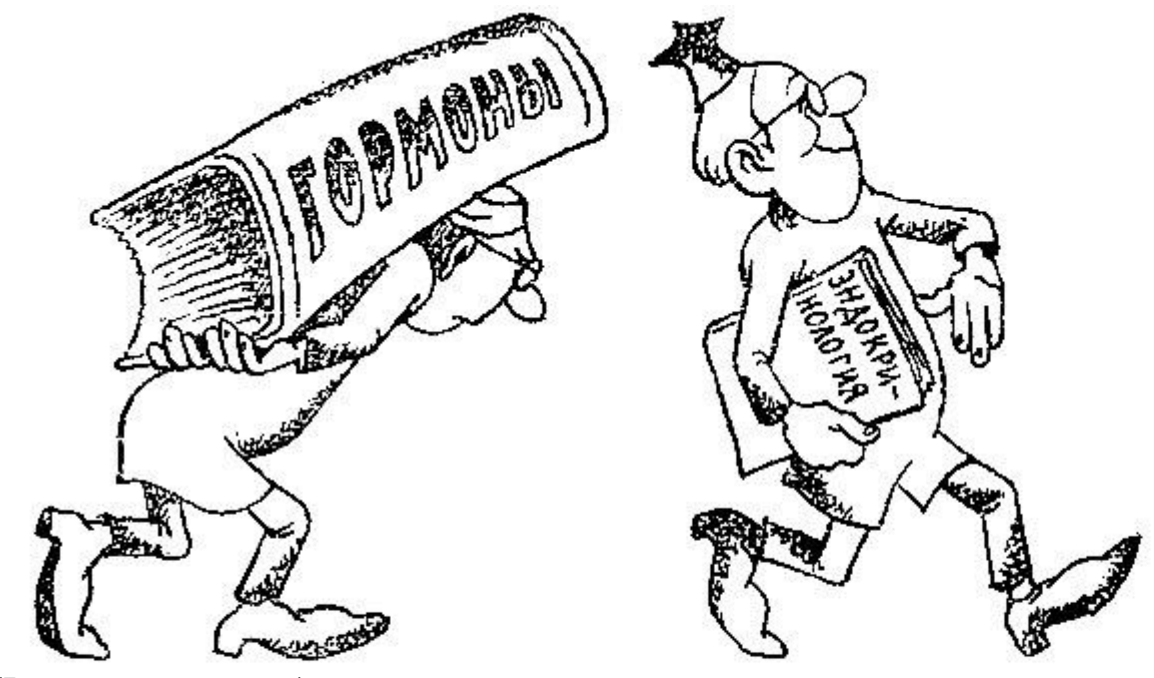
О книге



Кветной Игорь Моисеевич 'Вездесущие гормоны'

В книге доктора медицинских наук И. Кветного рассказывается об эндокринологии - науке о гормональной регуляции процессов жизнедеятельности, о ее развитии и достижениях. Издание рассчитано на массового читателя.



'Вездесущие гормоны'

Москва "Молодая гвардия" 1938

ББК 28.91

К 32

Рецензенты доктор медицинских наук Райхлин Н.Т.

доктор биологических наук Акмаев И.Г.

ISBN 5—235—00597—X

Кветной И.М. "Вездесущие гормоны". — М. : Мол. гвардия, 1988. — 190[2] с, ил. — (Эврика).

ИБ № 5247

К $\frac{41112050000\text{-}014}{078(02)\text{-}88}$ 268-87

Игорь Моисеевич Кветной "Вездесущие гормоны"

Заведующий редакцией Щербаков В.

Редактор Дорогова Л.

Художник Колли А.

Художественный редактор Фадин К.

Технический редактор Сиголаева Р.

Корректоры Н. Самойлова, Хасаия Н.

Сдано в набор 27.05.87. Подписано в печать 20.11.87. А01263. Формат 84Х108 1/32. Бумага типографская № 2. Гарнитура "Обыкновенная новая". Печать высокая. Условн. печ. л. 10,08. Условн. кр.-отт. 10,5. Учетно-изд. л. 10,5. Тираж 100000 экз. Цена 60 коп. Заказ 1231.

Типография ордена Трудового Красного Знамени издательско-поли-графического объединения ЦК ВЛКСМ "Молодая гвардия". Адрес ИПО: 103030, Москва, К-30, Сущевская, 21.

Об авторе


Кветной Игорь Моисеевич (родился в 1948 г.)

Лауреат премии Ленинского комсомола, доктор медицинских наук И. Кветной работает в Институте медицинской радиологии АМН СССР, руководит исследованиями по изучению структуры и функции эндокринных клеток в норме и патологии.

Он известен у нас в стране и за рубежом как специалист в области патологической анатомии эндокринной системы, онкоморфологии, иммуногистохимии.

Автор более 90 научных работ Игорь Моисеевич считает популяризацию научных знании обязанностью настоящего ученого.

«Вездесущие гормоны» — первая книга И. Кветного в серии «Эврика».

Предисловие

```
Нет фантазии, которую воля
и разум людей не могли бы
превратить в действительность.
```

М. Горький

Тот зимний декабрьский вечер 1981 года был по-театральному красив. "По-театральному" в хорошем смысле слова: из воспоминаний детства до сих пор передо мной очень зримо и ярко предстает та минута, когда раздвинулся занавес театра и меня охватил совершенно необъяснимый восторг от прекрасных декораций к опере Н. А. Римского-Корсакова "Снегурочка". С тех пор настоящая русская зима видится мне именно такой. Один из декабрьских вечеров 1981 года напомнил детство... Я шел по заснеженной Москве после завершения большой работы й мечтал о будущих интересных исследованиях.

Разгулявшийся утром ветер совершенно стих. Под ногами скрипел морозный снег. В вечернем мареве мягко светились желто-оранжевые фонари. Красные огоньки машин вытягивались в цепочки и манили вслед за собой. Именно тогда у меня возникло желание написать эту книгу. Книгу о науке, которая из Золушки превратилась в прекрасную фею. Книгу об удивительном мире гормонов - "чудесных молекул", ангелов-хранителей благополучия нашей жизни.

Мне захотелось сделать такую книгу, прочитав которую, читатель ощутил бы атмосферу научного поиска с многочисленными идеями и неожиданными решениями, радостью открытий и горечью разочарований, смелыми обобщениями и полетом фантазии - всем тем, что творится в лабораториях. Мне хотелось, чтобы в книге чувствовался тот водоворот событий, который, вовлекая в себя результаты различных, экспериментов, подчас незаметные в его бурлящих водах, в конце концов вырывается на стремнину и несется бурным потоком, сметая на своем пути все устаревшее.

Эта книга об эндокринологии - науке, изучающей механизмы регуляции процессов жизнедеятельности с помощью высокоактивных химических веществ, вырабатываемых в различных клетках организма. Прочитав книгу, читатель поймет, какая важная и интересная наука эндокринология. Отдельные моменты ее жизнеописания напоминают увлекательный детектив. Да и сама история ее развития могла бы послужить сюжетом для занимательной романтической повести.

Пройдя через годы непонимания, безразличия, субъективных недооценок, наука о гормонах стойко перенесла все испытания и с честью вступила в свой нынешний "золотой век".

Важность химической регуляции физиологических процессов теперь сомнений не вызывает. С каждым годом расширяется список гормонов. Только за последние 50 лет он увеличился в 10 раз. Если раньше считалось, что эндокринная система объединяет в себе около десятка специализированных органов - желез внутренней секреции, продуцирующих не более 10-12 различных гормонов, то сегодня, пережив подлинную революцию, эндокринология изучает уже более 100 химических веществ, синтезируемых особыми специализированными клетками во всех(!) органах и системах организма.

Постулат "Любой орган является эндокринным", который совсем недавно казался бы абсурдным, теперь, стал основным тезисом современной теории гормональной регуляции процессов жизнедеятельности.

Эндокринология активно вторгается во все отрасли современной медицины, революционизируя подходы к диагностике и поиску эффективных средств борьбы со многими заболеваниями, в том числе и такими, которые ранее считались совершенно неизлечимыми. В прямом смысле это относится к раку и системным заболеваниям крови, ревматизму и подобным ему болезням, инфекционным процессам, акушерской патологии. Открытие "чудесных молекул", способных играть определяющую роль в механизмах таких, казалось бы, таинственных процессов, как память, обучение, сон, мышление, галлюцинации, эмоции, создало совершенно новые перспективные предпосылки для лечения тяжелых психических заболеваний, успешной борьбы с наркоманией и алкоголизмом.

Многое сделано, но предстоит достичь еще большего... Идя по вечерней Москве, я размышлял о будущем эндокринологии, о том, какие фантастические возможности появляются благодаря открытиям, о которых читатель прочтет на страницах этой книги.

Мне кажется, что эндокринология настолько интересна и многообещающа, а открытия, сделанные ею в последние годы, по существу, заставили пересмотреть так много положений биологии и медицины, что это может заинтересовать широкий круг людей. Разнообразие вопросов и живое участие молодежи, пионеров, школьников, студентов и других людей, встречающиеся мне в беседах и на лекциях, с которыми в последние годы приходится часто выступать, еще более укрепили меня в решении попытаться рассказать о наиболее значительных открытиях в эндокринологии на страницах специальной научно-популярной книги. И если вы не пожалеете о часах, проведенных в царстве гормонов, и кто-то из вас захочет связать свою судьбу с эндокринологией, автор почувствует, что тот зимний московский вечер был действительно замечательным.

Четыре рождения эндокринологии



Четыре рождения эндокринологии

События, о которых мы расскажем, готовились исподволь, незаметно и медленно, в течение ста с небольшим лет, а переворот, который они совершили в естествознании, обрушился на научный мир с ошеломляющей быстротой.

Эндокринология, наука о высокоактивных химических веществах, обеспечивающих поддержание гомеостаза (постоянства внутренней среды) на строго определенном уровне, оптимальном для жизнедеятельности, сравнительно молода. Ей скоро исполнится 150 лет. Но за этот срок она пережила немало: в ее истории были периоды расцвета и упадка. Четыре раза она приносила в биологию и медицину открытия, кардинально меняющие, казалось бы прочно устоявшиеся, взгляды. В "личном деле" эндокринологии немало удивительных документов. Со многими из них мы познакомимся.

Прогулка в прошлое столетие

Девятнадцатый век оказался щедрым для науки и искусства. Научная мысль и художественное творчество не уступали друг другу в гениальных открытиях, великих произведениях, талантливых собратьях. Менделеев и Чайковский, Лобачевский и Гюго, Бэр и Достоевский, Бутлеров и Репин... Биология и медицина тоже не остались в стороне. В то время жили и плодотворно работали Павлов и Мечников, Сеченов и Вирхов, Мендель и Пастер, многие другие выдающиеся естествоиспытатели.

Буйная фантазия экспериментаторов не знала границ. Ставились опыты, проведение которых еще незадолго до этого считалось абсурдным и невозможным. Развитие технической мысли не могло не сказаться на биологии. Появились более сильные микроскопы, различные приспособления для физиологических и биохимических исследований, и, как результат этого, - новые открытия и факты. Развитие хирургической техники предоставило возможность проведения новых экспериментов.

Пример тому - опыты немецкого физиолога Адольфа Бертольда. В 1849 году ему удалось установить, что при пересадке кастрированному петуху в брюшную полость семенников другого петуха у первого исчезают все последствия кастрации. Впервые экспериментально было показано, что определенные органы оказывают регулирующее влияние на обмен веществ и формирование внешних признаков. Таким образом, в 1849 году эндокринология родилась в первый раз. Бертольд стал ее первым крестным отцом.

Наука не была подготовлена к достойной оценке этих опытов, о них вспомнили лишь через 40 лет - в 1889 году, когда на заседании Парижского биологического общества профессор экспериментальной биологии Броун-Секар выступил с ошеломляющим сообщением об опытах, проведенных на самом себе. Семидесятидвухлетний ученый вводил себе вытяжки из семенных желез животных и установил, что они оказывают на старческий организм "омолаживающее" действие. Возникало ощущение необыкновенной бодрости, повышались работоспособность, мышечная сила, половой инстинкт. Экстракты из семенников Броун-Секар назвал "эликсиром молодости". Пресса подняла сенсационный шум вокруг этого события, в аптеках стали продавать "Броун-Секаровскую жидкость", за которой выстраивались очереди стариков, жаждущих омоложения. Но Броун-Секару не удалось избавить мир от старости: омолаживающий эффект оказался кратковременным, а через 2-3 месяца старческие недуги даже прогрессировали.

Период сенсаций закончился. Надежды сменились пессимизмом. Однако, несмотря на разочарование, опыты Броун-Секара сыграли свою роль - они дали мощный импульс к изучению эндокринных желез, к выяснению значения для организма веществ, выделяемых ими прямо в кровь. В то же время они заложили и инерцию мышления. В последующие годы в эндокринологии господствовали исследования половых желез и вырабатываемых ими продуктов. Изучение других органов и веществ практически не проводилось. Приятным исключением в этом однообразии работ явились эксперименты нашего соотечественника Л. Соболева, предположившего, что поджелудочная железа вырабатывает особый гормон - инсулин, регулирующий обмен в организме. Будучи серьезно больным, Соболев не смог в течение своей короткой жизни (он прожил немногим более 40 лет) довести дело до конца, но именно его работы явились путеводной нитью в успешно завершившихся поисках У. Бантинга и В. Беста, которые в 1922 году выделили из поджелудочной железы экстракт с высокой биологической активностью, обладающий способностью снижать уровень сахара в крови.

Бурное развитие неврологических исследований во второй половине XIX века выдвинуло в лидеры физиологии учение о нервной регуляции. Теория великого И. Павлова о рефлекторной дуге, развитие им взглядов И. Сеченова о безусловных и условных рефлексах создали прочное мнение о том, что именно нервная регуляция являеется основным и чуть ли не единственным способом управления процессами жизнедеятельности. Казалось, затишье в работе по выяснению роли гормонов - особых химических факторов, управляющих деятельностью различных органов, - наступило надолго. Но это было обманчивым. Назревал кризис. Буря разразилась в самом начале XX века.



Бурное развитие неврологических исследований во второй половине XIX века выдвинуло в лидеры физиологии учение о нервной регуляции

Лондон, 1902 год...

В один из весенних дней 1902 года молодые биологи В. Бейлис и М. Старлинг из Лондонского университета провели эксперимент, которому суждено было стать важной вехой в дальнейшем развитии эндокринологии.

События выдающегося для науки значения протекали очень буднично. Английские исследователи не изобретали ничего нового, они просто повторяли опыты, которые раньше провели независимо друг от друга два физиолога - ученик Павлова Л. Попельский в России (1896) и М. Вертхаймер во Франции (1901). Все четверо ученых получили одинаковые результаты, но правильно интерпретировать их смогли англичане, а именно в верном толковании данных лежало начало второго рождения эндокринологии.

Много лет спустя в одной из своих статей Старлинг писал: "...учеником Павлова Попельским и независимо Вертхаймером было установлено, что при введении кислоты в петлю тонкой кишки возникает выделение поджелудочного сока даже в том случае, если перерезаны оба блуждающих нерва и разрушены симпатические узлы. При повторении этих опытов мы с Бейлисом нашли, что выделение поджелудочного сока наблюдается даже при введении кислоты в кишечную петлю, лишенную каких бы то ни было нервных связей с остальным телом. Поэтому стало ясно, что секреторный импульс от кишечника к поджелудочной железе, вызывающий секреторную деятельность последней, должен передаваться не через нервную систему, а через кровь". Именно в этой фразе заключалась гениальная догадка англичан и досадная ошибка их предшественников. Попельский интерпретировал данный феномен как необычную, замыкающуюся вне центральной нервной системы рефлекторную реакцию, а Вертхаймер и того проще - решил, что депортация кишки не была полной, и ругал за это своих помощников.

Старлинг и Бейлис пошли дальше. Продолжение рассказа Старлинга: "Так как введение кислоты в воротную вену само по себе не вызывало поджелудочной секреции, то пришлось прийти к заключению, что кислота вызывает в эпителиальных клетках кишечника образование какого-то вещества, которое вымывается из эпителиальных клеток током крови и является агентом, стимулирующим секрецию поджелудочной железы". Казалось бы, все ясно, поставлена точка, но нет... Англичане упорные люди, они хотели выяснить все до конца сразу, в ходе одного опыта.

Поскольку события разворачивались почти фантастические, молодой Старлинг решил выступить в роли фокусника. Присутствовавший при эксперименте их коллега профессор К. Мартин впоследствии напишет: "Я счастлив, что присутствовал при их открытии... Старлинг сказал: "Тогда это должно быть химическим рефлексом". Быстро отрезав следующий участок тощей кишки, он растер ее слизистую мембрану песком в слабом растворе соляной кислоты, профильтровал и ввел в яремную вену животному. Через несколько мгновений поджелудочная железа ответила много большей секрецией, чем та, которая имела место ранее. Это был великий полдень".

Профессор Мартин был прав. День был действительно знаменательный. Эндокринология родилась второй раз. В течение шести десятилетий шло медленное накопление сведений о физиологических эффектах экстрактов отдельных органов, в основном половых, а с 1902 года началась эра открытия конкретных химических веществ, название которым "гормоны" (от греческого "гормао" - побуждаю к активности) дал тот же Старлинг. Фактор, обнаруженный в кишечнике, Бейлис и Старлинг назвали "секретином". Он и вошел в историю естествознания как первый гормон дистантного действия, открытый в живом организме.

Понимая, что они установили принципиально важное явление, Бейлис и Старлинг, так же как и Павлов, который восторженно отозвался Q результатах английских исследователей, и другие авторитеты, не могли тем не менее представить реальных масштабов значения этого открытия и последствий, которые оно повлечет за собой. А самое главное заключалось в том, что в 1902 году было впервые показано наличие в организме, помимо нервной, системы регуляции. Дальнейшее развитие этих идей приведет к третьему рождению эндокринологии, когда окажется, что и в нервной системе синтезируются гормоны, необходимые для проведения нервного импульса. Позже эндокринные клетки, синтезирующие те же гормоны, найдут и в органах иммунной системы, где они уже будут определять возникновение и развитие иммунологических реакций. И тогда, наконец, наступит "золотой век" эндокринологии, свидетелями которого мы и являемся сейчас. Ученые поймут, что в основе действия трех важнейших систем регуляции: нервной, эндокринной и иммунной лежат химически общие механизмы, тесно связывающие их друг с другом. Именно эта общность и является плодотворной почвой для сбора огромного урожая данных, на основе которых появляется реальная возможность управления процессами жизнедеятельности и эффективного лечения многих заболеваний.

Неожиданные открытия

После открытия Бейлисом и Старлингом секретина различные ученые обнаружили гормоны во многих железах. Изучение их долгое время базировалось на исследовании экстрактов и вытяжек. Химическое строение было установлено значительно позже. Так в относительном спокойствии и сосуществовали две теории регуляции: нервная и гормональная. Причем примат нервной сомнению не подвергался, так же как и электрофизиологический принцип ее деятельности. Но наступил 1921 год...

Австрийский фармаколог Отто Леви открыл медиаторный механизм передачи нервного импульса от одной клетки к другой и с нервного окончания на эффекторный (рабочий) орган. Он установил, что при прохождении по волокну нервного возбуждения, в основе которого лежит электрофизиологический процесс, в синапсе - месте контакта волокна с другой нервной клеткой или с клетками различных органов - образуются гормональные вещества с высокой химической активностью, без которых невозможно возникновение определенных физиологических реакций. Эти вещества получили название медиаторов и заложили первую трещину в массивное здание, до этого прочно стоявшее на непоколебимом фундаменте электрофизиологических основ нервной регуляции.

Успешные повторения опытов Леви, проведенные в авторитетных нейрофизиологических лабораториях различных стран, довольно быстро погасили негодование многочисленных приверженцев прежних взглядов. Ученый сумел идентифицировать химическое вещество, выделяющееся в синапс, - им оказался ацетилхолин. Кроме того, Леви вспомнил о том, что еще в 1905 году было показано присутствие другого активного гормона - адреналина - в питательной жидкости, орошающей нервы после их раздражения. Как нередко бывало, в начале XX века не сумели оценить значение описанного факта, а Леви, сопоставив результаты своих исследований с описанными данными, впервые высказал идею о существовании двух типов нервных волокон но характеру продуцируемого медиатора - адренергических и холинерги-ческих. За эти фундаментальные открытия, возродившие эндокринологию в третий раз, Отто Леви в 1936 году получил Нобелевскую премию.

Опять наступило спокойствие. Конкурентные свойства адреналина и ацетилхолина хорошо объясняли формирование процессов возбуждения и торможения в нервной системе. И представители различных медико-биологических наук, занимавшиеся эндокринологией, погрузились в исследования, каждый в своей области: анатомы и

гистологи изучали строение эндокринных желез, биохимики пытались понять химическую природу гормонов, патологи описывали болезни, связанные с нарушением деятельности эндокринных органов.

Шли годы, накапливалось много различных, зачастую противоречивых данных и опять стали возникать, казалось необъяснимые, вопросы. Эндокринных органов было известно менее одного десятка, гормонов, вырабатываемых ими, не больше, а биологические свойства их не могли объяснить поистине широчайшего спектра физиологических процессов, которые они должны были контролировать. И в деятельности нервной системы обнаружили явления, которые трудно было объяснить существованием только двух медиаторов. А самое главное, рассматривая отдельно процессы нервной и гормональной регуляции, невозможно было до конца понять механизм поддержания гомеостаза - постоянства внутренней среды.

Так наступил очередной кризис. Но он снова был преодолен благодаря развитию методических подходов, связанных с общим развитием научно-технической мысли. В 1968 году создается теория, послужившая началом четвертого рождения эндокринологии и ее феерически стремительного развития, которое происходит в наши дни.

Золотой век эндокринологии

Почти до середины XX столетия цитология и гистология (науки о строении клеток и тканей) носили описательный характер. Благодаря многочисленным исследованиям тонких срезов различных тканей и органов, окрашенных специальными красителями, с помощью микроскопа были получены важные данные об анатомии различных органов. Но этого оказалось недостаточно, необходимо было понять функцию клеток, как протекают в них химические процессы, - и параллельно с развитием биохимии стали формироваться и совершенствоваться гистохимические методы исследования. Они превратили гистологию в науку функциональную, стало возможным одновременно изучать структуру и функции клеток и тканей. С появлением электронного микроскопа, позволявшего достигать увеличения объектов в тысячи и даже в миллион раз, возможности в познании живой материи значительно расширились.

В каждой лаборатории, занимающейся гистохимическими и электронно-микроскопическими исследованиями, обязательно есть какое-либо из трех, а может быть, и все издания самого полного руководства по гистохимии, написанного известным английским патологом А. Пирсом. Успех и авторитет этого руководства заключены в том, что автор не просто собрал множество различных методических приемов обнаружения тех или иных веществ в клетках, но апробировал большинство из них в своей лаборатории, модифицировал и рекомендовал коллегам наиболее удобные, доступные и адекватные задачам гистохимические методы.

Отдел гистопатологии Королевской школы постдипломного медицинского обучения Лондонского университета на сегодняшний день - признанный центр современной гистохимии и электронной микроскопии. Его создатель и бессменный руководитель профессор Пирс я является вместе со своими сотрудниками основоположником принципиально нового учения о структурных основах эндокринной регуляции, которое заложило основы пересмотра многих положений биологического контроля процессов жизнедеятельности.

Принципом "не надо изобретать велосипед", провозглашенным достаточно давно, к сожалению, руководствуются не все исследователи. И хотя трудно найти ученого,

который бы отрицал пользу чтения, тем не менее не все хорошо знакомы с работами своих современников, а тем более предшественников. Успех профессора Пирса и его учеников - свидетельство не только высокого профессионального мастерства, но и хорошего знания истории науки, развития научной мысли.

Занимаясь изучением гипофиза - одной из самых важных эндокринных желез, и разрабатывая гистохимические методы окраски его клеток (в частности, солями хрома), Пирс постоянно сравнивал свои данные с результатами других ученых. Эндокринная функция клеток гипофиза не подлежала сомнению, из этой железы к концу 60-х годов были выделены уже несколько гормонов, а некоторые из них даже искусственно синтезированы. Пирс знал, что энтерохромаффинные клетки кишечника были детально изучены харьковским гистологом Н. Кульчицким в конце прошлого столетия именно благодаря их интенсивной окраске хромом. При окраске обычными методами эти клетки выглядят светлыми, крупными, как бы набухшими. После Кульчицкого такие клетки находили, помимо кишечника, и в других органах. Австрийский патолог Ф. Фейртер посвятил почти 15 лет своей жизни (1938-1953) детальному изучению подобных клеток в пищеводе, а также бронхах и других отделах дыхательной системы. Фейртер, предположив их секреторную функцию, объединил такие клетки в так называемую "паракринную систему", считая, что в них, а не только в специализированных эндокринных органах продуцируются вещества, подобные гормонам.

Фейртер предполагал, но не был уверен в своей правоте. Он не мог идентифицировать вещества, вырабатываемые светлыми клетками, не было методов, которые позволили бы это сделать. У Пирса такая возможность появилась. В 1941 году американский ученый Альберт Куне предложил иммуногистохимический метод обнаружения различных веществ. Суть его заключается в использовании специфических сывороток, в которых содержатся антитела против определенного вещества. Когда сыворотку капают на срез ткани, то она реагирует с теми клетками, в которых содержатся искомые вещества - антигены. К шестидесятым годам этот метод занял достойное место среди других гистохимических методов. На его основе в течение последних двух десятилетий были созданы новые чувствительные способы обнаружения гормонов в крови и клетках, открывшие революционные перспективы в биологии и медицине.

Используя сочетание иммуногистохимического и электронно-микроскопического методов, Пирс и его сотрудники в серии исследований обнаружили, что действительно многие светлые клетки различных органов синтезируют гормоны. Пирс решил проверить, не лежит ли в основе данного явления общность химических свойств этих клеток. Исследования показали, что он прав. Светлые клетки обладают общим, только им присущим характером обмена веществ - они способны поглощать вводимые извне аминокислоты - предшественники гормонов, расщеплять их (этот процесс называется декарбоксилированием) и из их остатков впоследствии синтезировать биологически активные вещества.

Это важное гистохимическое свойство на английском языке может быть выражено следующими словами: "Amine Precursore Uptake and Decarboxylation". Первые буквы четырех слов составили аббревиатуру - APUD (АПУД), которой Пирс в 1968 году обозначил систему подобных клеток, расположенных в различных органах.

После трех-четырех относительно спокойных лет, пока научный мир привыкал к этому неожиданному понятию, начался растущий с каждым годом в невероятной прогрессии поток работ по выявлению АПУД-клеток (апудоцитов) в различных органах и идентификации синтезируемых ими гормонов. В первых своих работах Пирс объединял в

АПУД-систему 12 клеток, продуцирующих 15 гормонов. Сейчас благодаря исследованиям ученых разных стран, в том числе и Советского Союза, известно более 50 типов АПУД-клеток, синтезирующих примерно такое же количество известных гормонов и около двух десятков гипотетических, то есть тех, для которых пока не установлена химическая формула.

В каких же органах располагаются апудоциты? Практически во всех. Спектр продуцируемых ими веществ необычайно широк. Это серотонин и мелатонин, адреналин и норадреналин, гистамин, некоторые гормоны гипофиза, инсулин, гастрин и многие другие. В последние годы открыты новые, неизвестные ранее, гормоны, способные контролировать болевую чувствительность, биологические ритмы и сон, оптимизировать процессы обучения, памяти, ориентации и поведения.

Вот и наступил золотой век эндокринологии. Если раньше выработка гормонов считалась привилегией только специальных эндокринных желез, то теперь стало ясно, что эндокринная функция присуща всякому органу. Самым активным в этом отношении оказался желудочно-кишечный тракт - в нем синтезируется более 20 различных гормонов, без которых не только невозможны процессы пищеварения и утилизации пищи, но и жизнь вообще. Впервые это показал известный советский физиолог академик А. Уголев. Он поставил опыты, вызвавшие большой интерес. У одной группы кошек удаляли двенадцатиперстную кишку, у другой - изолировали (то есть перевязывали в месте выхода ее из желудка и в месте перехода ее в тонкую кишку), но оставляли в организме. Для того чтобы кошки могли питаться, у животных обеих групп желудок соединяли с тонким кишечником специальным соустьем. Казалось, благодаря этому и те, и другие кошки могли питаться нормально, несмотря на то, что пища через двенадцатиперстную кишку не проходила. Результаты оказались неожиданными: животные с изолированной кишкой продолжали нормально жить, а кошки с удаленным отрезком кишки погибали на 10-12 сутки при картине выраженной гормональной недостаточности. Уголев предположил, что двенадцатиперстная кишка, в которой содержится много эндокринных клеток, синтезирующих гормоны, будучи выключенной из процесса пищеварения, но оставленной в организме, играет важную общерегуляторную роль. В последующих исследованиях это было подтверждено.

Но не только эндокринные клетки продуцируют гормоны. При определенных обстоятельствах некоторые гормоны могут синтезироваться и в неэндокринных клетках, например, в моноцитах крови и клетках печени.

О том, что проведение нервного импульса связано с выработкой гормонов-медиаторов (которых тоже обнаружено более десятка), мы уже упоминали, но оказывается, и в самой центральной нервной системе имеется много клеток-нейронов, которые способны вырабатывать гормоны, причем те, которые обнаружены в некоторых. АПУД-клетках других органов, например кишечника. Это гастрин, инсулин, соматостатин, холецистокинин и другие вещества. Известный американский биохимик М. Гроссман, открывая международную конференцию, посвященную этим веществам, отметил, что обнаружение одинаковых пептидных гормонов в нервной системе и пищеварительном тракте является одним из самых волнующих и многообещающих открытий в современной биологии и медицине.

Гроссман был прав. Но и он не знал, что "чудеса" будут продолжаться. Две регуляторные системы - нервная и гормональная - "зацепились" друг за друга, нашли общие точки соприкосновения, оказались близкими родственниками по линии гормонов и медиаторов. Оставалась третья мощная регуляторная система - система иммунитета. В ней уже были

обнаружены свои, только ей присущие специфические вещества, которые осуществляли процессы синтеза антител (иммуноглобулинов) и другие свойственные ей функции. Но как различные классы лимфоцитов (клеток иммунной системы, а их в ней более десятка) узнавали, кому когда вступать в игру? Слишком сложно было представить, что функции органов иммунитета контролировали во всем нервная и эндокринная системы.



При определенных обстоятельствах некоторые гормоны могут синтезироваться и в неэндокринных клетках, например, в моноцитах крови и клетках печени

Так и думали ранее, однако с этих позиций невозможно было объяснить фантастически быструю скорость начала развертывания иммунологических реакций, например аллергических (секунды), несопоставимую со скоростью поступления где-то в центральных органах гормонов в кровоток и доставки их к месту назначения (несколько минут, иногда более 10-15). Должен был существовать местный регулиторный аппарат. И совсем недавно было показано, что в органах иммунитета тоже есть АПУД-клетки, синтезирующие гормоны, те же, что и в нервной системе и других органах. Зачем они здесь? Для регуляции деятельности самих иммунных клеток.

Вот и породнились три регуляторные системы. У всех есть общие родственники. И цель у них одна - регуляция гомеостаза. Как они это делают? К чему это приводит? Узнать все тонкости сложных процессов не под силу одному ученому и даже специалистам одного профиля.

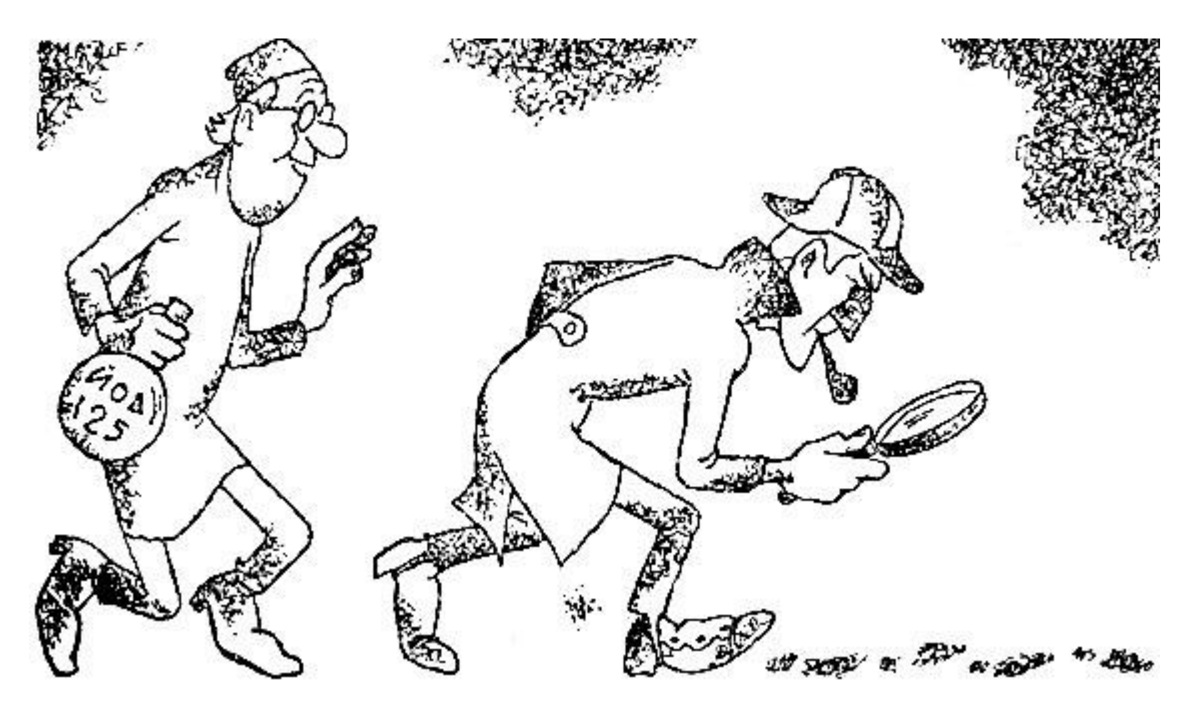
Залог успеха - в содружестве, в союзе, в тесном контакте ученых различных специальностей и школ. Спортсмены-велосипедисты хорошо знают, что в спринтерской гонке сопротивление внешней среды можно преодолеть только командой, тесно, почти вплотную группируясь друг около друга, помогая себе и товарищу вырваться на финишную прямую. Не столь важно, кто придет первым, главное - результат. Достижения науки - свидетельство тому. Тайны природы уступают, когда за них берутся различные специалисты вместе, сообща.

Поэтому для того чтобы полнее оценить современные успехи эндокринологии и тем самым лучше понять ход дальнейших событий, описываемых в нашей книге, познакомимся с некоторыми чувствительными методами, разработанными в последние годы, позволяющими следить за судьбой гормонов, узнавать, где они синтезируются, куда доставляются, что делают в организме.

На гормоны заводится досье

Любой сыщик знает: для успешной слежки надо сделать все, чтобы объект себя обнаружил. Так и в нашей истории - многие успехи эндокринологии последних лет связаны прежде всего с разработкой надежных способов идентификации гормонов.

Рассказывая об открытии Пирсом функции светлых клеток, мы упомянули имя американского ученого Альберта Кунса - основоположника применения в гистохимии иммунологических методов. Иммуногистохимический метод оказался особенно перспективным для исследования синтеза и транспорта гормонов. Поскольку при введении гормонов организм начинает вырабатывать специфические белки - антитела, то, введя животному (чаще всего используют кроликов и морских свинок) какой-либо гормон, можно впоследствии взять кровь этого животного, в которой будут содержаться антитела именно к данному гормону, после специальных процедур получить антисыворотку и затем использовать ее для обнаружения в клетках и тканях того самого гормона.



Любой сыщик знает: для успешной слежки надо сделать все, чтобы объект себя обнаружил

Казалось, с появлением иммуногистохимического метода проблема обнаружения гормонов в организме должна быть решена. И действительно, за время, прошедшее после 1941 года, когда Кунс впервые предложил метод, было открыто много мест синтеза гормонов и изучены разные стороны их обмена в живом организме. Однако, появились и свои ограничения, связанные, с одной стороны, с недостаточной чувствительностью метода, а с другой - с потребностью изучения гормонов не только в клетках, но и в крови, доступной для массовых исследований в клинической практике. Эти препятствия были преодолены с разработкой радиоиммунологического метода определения гормонов.

Суть метода, автором которого является американский радиохимик из госпиталя в Бронске (Нью-Йорк) Р. Ялоу, заключается в том, что антисыворотка к гормону в процессе ее приготовления метится дополнительно еще и радиоактивным изотопом, чаще всего йодом-125. При смешивании антисыворотки с исследуемой кровью человека или животного антитела взаимодействуют с содержащимся в крови гормоном. По уровню радиоактивности, излучаемой изотопом, соединившимся с определенным гормоном, определяется количество этого вещества. Чувствительность данного метода очень высока: он способен зарегистрировать количества гормона, измеряемые в десятых долях нанограмма.

Радиоиммунологический метод нашел широкое применение в медицине, животноводстве, других отраслях биологии. С его развитием появилась возможность следить за изменением уровня и скорости синтеза, секреции и метаболизма гормонов, в нужных ситуациях активно регулировать функцию гормональной системы. За разработку, широкое внедрение радиоиммунологического метода и изучение с его помощью синтеза и метаболизма пептидных гормонов Розалин Ялоу в 1977 году была удостоена Нобелевской премии.

После фундаментальных работ Ялоу многие химические фирмы приступили к массовому выпуску специальных коммерческих наборов реактивов для определения гормонов. В Советском Союзе выпускаются, например, наборы для определения инсулина, некоторых гормонов гипофиза. Производственные базы для этого созданы в Минске и Риге в

соответствующих химических институтах республиканских академий наук. Широкое распространение таких наборов привело к резкой интенсификации исследований эндокринной системы как в научном, так и в прикладном плане. Во многих клиниках открылись специальные радиоиммунологические лаборатории. Однако в процессе развития метода стали появляться серьезные препятствия для его широкого внедрения. Во-первых, необходимо довольно большое количество антигенов, то есть гормонов для иммунизации, и соответственно большое число животных. Были открыты специальные заводы по искусственному синтезу гормонов (здесь тоже есть свое ограничение - не все гормоны можно искусственно синтезировать, да еще в больших количествах) и фермы, на которых выращивались и содержались животные: кролики, морские свинки, обезьяны и овцы. Затраты на получение синтетических гормонов и содержание животных обусловили высокую стоимость соответствующих наборов.

Вторая проблема относилась к самим антисывороткам. Дело в том, что при обработке вместе с антителами к определенным гормонам из крови животных выделялись, хоть и в небольших количествах, другие антитела, которые в ряде случаев снижали специфичность антисывороток, реагируя не только с одним определенным гормоном, но и с веществами, близкими к нему по антигенной структуре, например с белками. Да и видовые особенности антител в какой-то мере затрудняли анализ.

Развитие науки требовало качественно нового подхода к решению проблемы получения антител. Необходим был метод, позволяющий в искусственных условиях получать большое количество антител строго заданной специфичности. И такой метод был разработан. Его создание связано с именами трех известных иммунологов: Нильса Ерне, Цезаря Милстейна и Георга Келлера - нобелевских лауреатов 1984 года.

Нильс Ерне заслуженно пользуется уважением в научном мире. 73-летний ученый за всю свою жизнь работал во многих научных учреждениях разных стран, его блестящие лекции слушали в Европе, Америке и Азии, в том числе и в СССР, куда он приезжал несколько раз. Работы Ерне по механизмам образования антител явились теоретической почвой для последующих практических разработок Ц. Милстейном и Г. Келлером нового метода получения специфических антител.

Цезарь Милстейн с 1962 года занимается исследованием антител, происхождением их разнообразия, генетическими основами их специфичности. В начале 70-х годов он стал изучать лимфоциты - клетки, продуцирующие антитела, как у здоровых людей, так и у людей с опухолевым поражением крови. Эти работы привели его к открытию так называемых "гибридных клеток", возникающих при слиянии различных лимфоцитов. Неизвестно, как все сложилось бы, если б в это время в лабораторию Милстейиа не приехал Г. Келлер...

Интерес Георга Келлера к разнообразию антител возник при выполнении им докторской диссертации у Н. Ерне в Базеле. Для продолжения исследований Ерне посоветовал Келлеру поехать к Милстейну в Кембридж, Ни Келлер, обратившийся к Милстейну с просьбой о разрешении приехать, ни Милстейн, давший свое согласие, учитывая рекомендацию Ерне, ни сам Ерне не предполагали, что эти обстоятельства приведут их через 10 лет к Нобелевской премии.

Приехав в 1974 году в Кембридж, 28-летний Келлер начал заниматься получением гибридов разных миеломных (опухолевых) клеток мышей. Однако, быстро поняв, на что годен новый сотрудник, Милстейн буквально через несколько месяцев ставит ему более сложную, но вполне определенную задачу - получить такие гибридные клетки, которые

бы синтезировали антитела с любой заданной специфичностью. И Келлер блестяще справляется с этим. В конце 1974 года он вместе со своим шефом проводит опыты по слиянию миеломных клеток, способных длительно расти в культуре ткани с лимфоцитами мышей, образующими антитела, но неспособными к длительному росту вне организма. Эти эксперименты принесли желаемые результаты, гибридные клетки продуцировали антитела. В августе 1975 года появилась ныне знаменитая статья Г. Келлера и Ц. Милстейна, в которой описывалась техника получения гибридом.

Огромное преимущество гибридомной техники заключается в том, что для получения антител не нужно большого количества антигена. Достаточно один раз проиммунизировать мышь, взять от нее кровь, выделить лимфоциты, продуцирующие данные антитела, слить их с миеломными клетками, способными к быстрому росту, затем отобрать гибридную клетку, синтезирующую введенные антитела, размножить ее на питательной среде и клонировать (получать от нее потомство) сколь угодно долго и в любом нужном количестве. В результате появляется возможность неограниченного получения гибридом, образующих лишь один-единственный вариант антител (то есть моноклональные антитела), что полностью снимает проблему их специфичности.

Это открытие за короткий срок оказало революционное влияние на различные области биологии и медицины. Получение моиоклональных антител составляет сейчас важнейшую часть биотехнологического производства. Подсчитано, что в ближайшие годы оборот фирм, участвующих в продайте моноклональных антител, достигнет миллиарда долларов.

Моноклональные антитела являются строго специфическим реагентом - прекрасным маркером химических веществ. С помощью моноклональных антител с каждым годом открываются все новые и новые активные вещества и места их синтеза. Отрывочные сведения о процессах, в которых участвуют гормоны, теперь можно дополнить и создать самые настоящие досье, учитывающие перемещения молекул, оценивающие взаимодействие их в различные периоды жизни и при разных заболеваниях. Получив метку - моноклональное антитело, гормон обнаруживает себя повсюду, находясь даже в самых минимальных количествах.

Именно с помощью гибридомной техники, метода моноклональных антител ученые установили в последние годы многие неизвестные ранее закономерности гормональной регуляции. Были сделаны принципиально новые важные открытия в познании механизмов различных заболеваний, поиске методов их диагностики и лечения.

Мы перелистали некоторые страницы истории эндокринологии. Узнали общие свойства гормонов. А теперь познакомимся с ними поближе. Ведь от этих веществ зависит очень многое - наша жизнь, здоровье, настроение, то есть наше благополучие.

Симфония жизни



Симфония жизни

Когда мы входим в зал перед началом симфонического концерта, мы прежде всего слышим тихую разноголосицу настраиваемых инструментов. Через несколько минут громко и стройно зазвучит весь оркестр. У каждого инструмента своя партия, своя роль и значение в исполнении произведения. У одного более значимая, у другого - менее, но потеря любого из них приведет к утрате полноты и красоты звучания всего оркестра, а значит, и самой симфонии.

Так и в организме. Эндокринные клетки, расположенные в разных органах и продуцирующие различные гормоны, составляют оркестр. Оркестр, исполняющий симфонию жизни. От согласованности их действий, синхронности и четкости ведения своих партий, сыгранности всех участников большого ансамбля зависит качество исполнения этой трудной и ответственной симфонии.

Дирижер и первая скрипка

Клетки и вырабатываемые ими гормоны - это инструменты эндокринного оркестра. Ими руководит очень опытный и строгий дирижер - гипоталамус, пульт его находится в основании головного мозга. Его правая рука, верный помощник, проводник всех его идей и стремлений - гипофиз, лежащий под полушариями мозга тоже на его основании в специальном месте - четверохолмии, образующем углубление для этого важного органа. Гипофиз связан с гипоталамусом системой специальной связи: нервными волокнами и кровеносными сосудами.

Гипофиз - первая скрипка, концертмейстер оркестра. Он многозвучен - очень разносторонний музыкант. Вырабатывая около 10 важных гормонов, гипофиз практически ведет за собой все другие инструменты оркестра: щитовидную и поджелудочную железы, надпочечники, яичники, другие органы. Если гипофиз - скрипка, то клетки, его составляющие, - струны. В них синтезируются гормон роста (соматотропин, или СТГ), ведающий развитием и ростом различных тканей и клеток; адренокортикотропный гормон (АКТГ), регулирующий выработку гормонов корой надпочечников - кортикостероидов; меланоцитстймулирующий гормон (МСГ), определяющий пигментный обмен (по существу, от него зависит цвет и степень окраски кожи животных и человека); фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеотропный (ЛТГ) гормоны, играющие важную роль в обеспечении нормальной деятельности половых органов; вазопрессин и окситоцин - вещества, участвующие в регуляции водно-солевого обмена и других функций организма; тиреотропный гормон (ТТГ), без которого невозможна нормальная функция щитовидной железы.

А для того, чтобы партия первой скрипки звучала как подобает, для того, чтобы каждая струна знала, когда ей вступать в игру, дирижер-гипоталамус сообщает гипофизу об этом с помощью своего смычка - особых чрезвычайно активных веществ - либеринов и статинов. Либерины и статины - тоже пептидные гормоны. Либерины - значит "ускоряющие, стимулирующие". Статины - "ингибирующие, замедляющие". Количество либеринов и статинов, вырабатываемых в гипоталамусе особыми нейроэндокринными клетками, строго соответствует числу гормонов гипофиза. На каждый гормон гипофиза приходится по одному соответствующему либерину и по одному статину. Например, гормону роста - соматотропину - соответствует соматолиберин и соматостатин. И так для всех остальных гипофизарных гормонов.

Как только гипоталамус вырабатывает какой-либо Либерии, сразу же в гипофизе увеличивается выработка соответствующего ему гормона. Начинается продукция статина - гипофиз незамедлительно отвечает понижением продукции определенного гормона. Инструменты оркестра чутко улавливают взмах смычка и изменение тональности в игре первой скрипки, подстраиваются и начинают звучать с ней в унисон.

Но, как и в каждом оркестре, и дирижер, и пер"вая скрипка, несмотря на свой опыт и способности, могут ошибаться; в конце концов, они тоже подвержены усталости и влиянию факторов извне. Тогда игра оркестра расстраивается, хор инструментов звучит нестройно, возникают болезни, подчас очень тяжелые.

Карлики и гиганты

Рост человека - величина непостоянная. Он прогрессивно увеличивается до 25 лет, сохраняется неизменным примерно до 60 лет, после чего уменьшается на 2-3 сантиметра к 70 годам. Кроме того, показатели роста варьируют у разных людей. Однако для

"условного человека" (такой термин принят Всемирной организацией здравоохранения при определении различных параметров жизнедеятельности) средний рост достигает 160 сантиметров у женщин и 170 - у мужчин. А вот цифры ниже 140 и выше 195 сантиметров - это уже патология, и связана она с нарушением синтеза гормона роста - СТГ.

Впервые предположение о наличии в гипофизе специфического гормона роста было высказано в 1921 году американскими учеными Х. Эвансом и Г. Лонгом. Им удалось стимулировать рост крыс до размеров, вдвое превышающих обычные, путем ежедневного введения экстрактов гипофиза. В 1964-1968 годах в серии сложных экспериментов С. Ли сумел выделить СТГ в виде очищенного препарата сначала из гипофизов быка (переработав при этом примерно 200 тысяч гипофизов), затем лошади и человека. Оказалось, что гормон роста обладает видовой специфичностью.

Химический синтез соматотропина впервые был осуществлен группой американских и японских ученых (А. Шелли, С. Савано и А. Аримура) в 1970 году. На примере выработки гипофизом гормона роста можно отчетливо проследить роль гипоталамуса - основного дирижера эндокринной системы в реализации гипофизарных функций. Годом ранее та же группа, переработав, как и Ли (удивительное совпадение!), 200 тысяч, но свиных (а не бычьих) гипоталамусов, выделила из них соматолиберин и определила его структуру. Соматолиберин обладал мощным действием: в короткий срок он освобождал выделение гормона роста из гипофиза и резко повышал его концентрацию в сыворотке крови.

Далее события нарастали с невероятной быстротой. В 1971 году Г. Вебер с сотрудниками (ФРГ) осуществил синтез свиного соматолиберина, а академик Н. Юдаев с 3. Евтихиной в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР выделили соматолиберин из гипоталамусов быков. Наиболее урожайным оказался 1973 год - французские исследователи П. Брази и К. Гуйлемин оказались первыми исследователями, открывшими соматостатин. Они сумели выделить этот пептид из гипоталамусов овец и показать его высокую активность в опытах по торможению секреции СТГ. Через несколько месяцев после их открытия группа Ч. Коя (США) сумела синтезировать соматостатин.

А дальше... Помните, в детских сказках часто встречается выражение: "А дальше случилось чудо"? Так и в эндокринологии. Сегодня чудеса стали уже привычным Делом, но 25 лет назад открытие необычных для того состояния науки явлений поражало ученых. Проведенные биологические испытания соматостатина показали, что, помимо ингибирования секреции гормона роста, он обладает чрезвычайно широким спектром действия: тормозит секрецию инсулина, глюкагона, тиреотропного гормона и пролактина. Одновременно соматостатин угнетает секрецию соляной кислоты, панкреатического сока и ферментов желудочно-кишечного тракта. Он уменьшает освобождение глюкозы печенью, сокращение желчного пузыря, кровоснабжение органов брюшной полости. Позднее клетки, продуцирующие соматостатин, были обнаружены, помимо гипоталамуса, еще в поджелудочной и щитовидной железах, слизистой оболочке желудка и кишечника, надпочечниках и других органах. В силу вышеописанных свойств соматостатин, прямая обязанность которого - контроль над секрецией гормона роста, открыл, по образному выражению М. Гроссмана, "новую эру", в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Однако мы отвлеклись от основной темы нашего рассказа, хотя в эндокринологии такие отвлечения - обычное дело, гормоны многолики, они участвуют одновременно в реализации многих физиологических процессов. Но все-таки вернемся к основной функции соматотропина - регуляции роста живого организма.

СТГ очень четко руководит ростом человека, сначала пропорционально увеличивая его, а затем обеспечивая постоянство этого важного показателя. Нарушения роста могут вызываться различными причинами (опухолями гипофиза, инфекционным поражением, кровоизлияниями в него или гипоталамус и другими факторами), но механизм изменения величины человеческого тела в любом случае всегда одинаков - он реализуется через увеличение или уменьшение продукции соматотропного гормона.

Говоря о нарушениях роста человека, мы сразу вспоминаем различные персонажи детских книг: Мальчика-с-пальчик, Дюймовочку, гномов, дядю Степу... Сказочные герои всегда имеют прототипов в реальной жизни. Людей, страдающих нарушениями роста, немало. Среди них известны и исторические личности, например известный французский художник Анри де Тулуз-Лотрек - автор многих живописных полотен.

Карликовость возникает рано. Она может быть наследственно обусловлена, и тогда при рождении сразу же обнаруживается малый рост ребенка (20-35 сантиметров при весе его 500-1500 граммов). Такие дети рождаются в срок, все пропорции тела у них сохранены, и в дальнейшем их развитие протекает совершенно нормально, только формирование всех признаков происходит в уменьшенном виде. Эти больные способны к деторождению, у них сохранено умственное развитие. Они могут заниматься трудовой деятельностью. Продолжительность их жизни практически такая же, как и у остальных людей. Подобная патология носит достаточно мудреное название - гипофизарный нанизм (от греческого nanos - карлик), а в жизни этих людей называют лилипутами. Существуют и другие виды карликовости, но это уже тема специальной серьезной книги.

Увеличение роста человека может быть двояким. Все зависит от того, в каком возрасте возникла гиперпродукция гормона роста. Если в детском, то это истинный гигантизм. Тогда происходит пропорциональное увеличение всех частей тела, и человек превращается в гиганта. Люди-гиганты могут достигать 2,5 метра. Продолжительность их жизни, как правило, обратно пропорциональна размерам тела. Люди с ростом более 230 сантиметров редко живут дольше 35 лет.

Если же увеличение секреции СТГ возникает в зрелом возрасте у лиц с уже законченным физическим развитием, тогда развивается заболевание, известное под названием "акромегалия" (от греческого akron - конечность, megas - большой). Впервые оно было описано французским врачом П. Мари в 1896 году при наблюдении им, как он сам выразился, "страшного" больного. Действительно внешний вид больных акромегалией мягко говоря, неприятен: общее ожирение, голова увеличена в размерах, черты лица грубые, нос расширен, губы утолщены, лицо отечное, глаза "вылезают" из орбит, язык не помещается во рту, конечности (особенно руки) увеличены, пальцы имеют характерный вид сосисок. Рост при этом сохранен нормальным. Это объясняется тем, что эпифизарные (ростковые) хрящи костей уже закрыты, и поэтому длина скелета изменяться не может. Нарастание массы тела идет только за счет мягких тканей: мышц, жировой клетчатки, кожи.

Увеличение продукции гормона роста влечет за собой извращение синтеза и других гормонов гипофиза. В результате развиваются сопутствующие эндокринные заболевания: сахарный диабет, зоб, расстройства половой Функции. Возникают нарушения обмена веществ, прогрессирование которых приводит к дистрофии мышцы сердца, печени, легких. Тяжесть состояния больных усугубляется достаточно быстро. Без соответствующего лечения в специализированных эндокринологических клиниках акромегалия может привести к инвалидности и смерти.

Нарушения выработки гормона роста встречаются несравнимо более часто, чем патология секреции других гипофизарных гормонов. Не только среди заболеваний этой железы, но и в общем перечне всех болезней патология, связанная с гормоном роста, занимает далеко не последнее место. Особенно карликовость. Единственным эффективным методом лечения этого поражения является введение в организм недостающего гормона роста.



Нарушения выработки гормона роста встречаются несравнимо более часто, чем патология секреции других гипофизарных гормонов

Метод прост, но, к сожалению, синтетический соматотропин не оправдал возложенных на него надежд - оказался недостаточно активным. Выход один - вводить в организм свой же, человеческий гормон роста. Именно человеческий, потому что, как вы помните, СТГ обладает видовой специфичностью. Где же взять настоящий человеческий гормон роста? Единственный источник сырья для получения СТГ человека - гипофизы умерших людей. Если учесть, что лечение больных длится долго (месяцы и годы), легко подсчитать, исходя из лечебной дозы препарата, что в год на лечение одного больного требуется 100-150 гипофизов человека. А ведь гипофиз - не спички, его в магазине не купишь, получить его можно только в патологоанатомических отделениях, причем получить быстро и в

соответствующем виде: обработанным холодным ацетоном и высушенным. Только при соблюдении этих условий в гипофизе сохраняется гормонально активные вещества.

Высокая потребность в препаратах гормона роста обусловила необходимость сбора гипофизов в разных странах. Заслуживает внимания организация подобного мероприятия в США. После успешного применения М. Габоном в 1958 году соматотропного гормона при лечении гипофизарнсй карликовости в США была разработана национальная программа по сбору гипофизов, изготовлению и распределению препарата по всей стране. Для обеспечения руководства программы и координации работы различных учреждений в 1963 году было создано Национальное агентство по гипофизу (НАГ) в Балтиморе. Организованный сбор и обработка материала обеспечивает получение 80 тысяч гипофизов в год. Это позволяет лечить ежегодно около 1200 больных. Специалисты полагают, что в таком лечении нуждается в США 10-20 тысяч пациентов. Из этих цифр видно, что хотя в Америке собирается максимальное количество гипофизов, тем не менее СТГ человека остается очень дефицитным препаратом.

Следует отметить, что в США, помимо НАГ, большую работу по оказанию помощи больным-карликам проводит добровольная организация "Фонд роста человека" (ФРЧ). Располагая достаточно большими денежными средствами, ФРЧ финансирует исследования по эндокринологии гипофиза и закупает гипофизы человека в других странах (в основном слаборазвитых, где производство собственного гормона роста не налажено). Американские Ученые первыми разработали национальную программу по СТГ человека. Этот препарат распространяется в Америке ограниченно, но бесплатно.

К сожалению, большинство стран еще не занимается получением СТГ из собственных источников, и больным приходится тратить очень большие суммы денег и неимоверные усилия для приобретения дорогостоящих импортных препаратов.

СССР не уступает США по сбору гипофизов. В нашей стране собранные и обработанные гипофизы передаются Каунасскому заводу эндокринных препаратов, на котором налажено производство из них гормона роста человека. Отечественный соматотропин, по мнению авторитетных специалистов, обладает высокой активностью и является эффективным стимулятором роста.

В последние годы в СССР ведутся настойчивые исследования по изучению возможности получения СТГ (синтеза гормона роста) человека биотехнологическим путем. Успешное решение задачи значительно упростило бы и удешевило получение гормона роста и позволило бы обеспечить всех нуждающихся в препарате пациентов. Хочется надеяться, что трудная работа увенчается успехом и больные-карлики, избавившись от тяжелого физического недостатка, станут полноценными членами общества.

Пусть это будет еще одним чудом эндокринологии, а внуки и правнуки наших детей будут считать карликов действительно сказочными персонажами.

Со щитом или на щите!

Во фразу, пришедшую к нам из древности, вложен глубокий смысл: со щитом - значит с победой, на щите - с поражением.

В организме тоже есть свой щит, надежно защищающий его от всяких невзгод. Если он крепок - в организме все в порядке, если что-то произошло и в щите появилась трещина - жди беды, появляются нарушения деятельности различных систем. Что же это за щит,

страж нашего организма? Нетрудно догадаться, тем более, что название органа говорит само за себя: щитовидная железа. Так назвал ее в 1656 году Т. Вартон.

Щитовидная железа известна анатомам и врачам еще с глубокой древности. Мнения о ее роли господствовали самые разные. От суждений Галена о том, что этот орган является частью голосового аппарата, а итальянского патолога Дж. Морганьи и других известных ученых XVIII века о выработке ею особых "смазывающих" веществ до суждений о ней как о сосудистом барьере, препятствующем избыточному поступлению крови в мозг, и, наконец, как об образовании, созданном богом для украшения шеи!

Современные научные представления о щитовидной железе стали складываться к концу XIX века, когда швейцарский хирург Т. Кохер в 1883 году описал признаки умственной отсталости (кретинизма) у ребенка после удаления железы по поводу зоба - резкого ее увеличения. Термин "кретин" является искаженным французским словом "кретьен" - христианин. В далекие времена, не зная истинной причины умственной отсталости, люди считали таких больных "отмеченными богом".

После наблюдений Кохера и его коллег интерес к щитовидной железе заметно возрос, тем более что в 1896 году А. Бауманы установил высокое содержание йода в железе и обратил внимание исследователей на то, что еще древние китайцы успешно лечили кретинизм золой морских губок, содержащей большое количество йода.

В 1917 году американский биохимик Э. Кендалл сумел изолировать активное химическое вещество из щитовидной железы. Он убедительно показал, что оно обладает свойствами гормона (оказывает определенный физиологический эффект), и назвал его тироксином (от греческого "тиреос" - щит). Через 10 лет, в 1927 году, англичанин Д. Харингтон точно установил химическое строение тироксина, выяснил, что он образуется из прогормона (тоже очень активного) - трийодтиронина. Субстратами для образования трийодтиронина и тироксина служат аминокислота тирозин и микроэлемент йод. Харингтон явился пионером искусственного синтеза тироксина.

Щитовидная железа имеет чрезвычайно важное значение для нормальной жизнедеятельности любого живого существа. Ее основной гормон тироксин является теми вожжами, которые сдерживают и умело управляют скачущей лошадью - нашим организмом, приноравливая скорость, темп и ритм "бега жизни" к условиям сиюминутной ситуации.

Щитовидную железу от всех других эндокринных органов отличает одно очень существенное обстоятельство, накладывающее свой отпечаток на ее функцию. Гормон тироксин содержит в своем составе йод - элемент, поступление которого в организм ограничено. Другие эндокринные органы не испытывают недостатка в элементах, необходимых для синтеза ими гормонов. Природа позаботилась о том, чтобы щитовидная железа имела необходимый запас йода на тот случай, если по каким-либо причинам произойдет перерыв в снабжении им организма из-за отсутствия этого элемента в пище. Для сохранения нормальной жизнедеятельности в щитовидной железе существует специальный механизм, позволяющий извлекать йод из крови и создавать запас его на срок до 10 недель! Таким уникальным свойством не обладает больше ни один эндокринный орган.

Гормон щитовидной железы тироксин тоже выделяется среди своих собратьев. Он чрезвычайно стабилен и эффективен при пероральном введении (то есть при приеме его через рот в виде порошков и таблеток). Поэтому достаточно больному принять внутрь

порошок высушенной щитовидной железы, чтобы получить достаточно быстрый и стойкий лечебный эффект. Именно таким способом английский врач Г. Мюррей и начал в конце XIX века лечить гипотиреоз - недостаточность щитовидной железы. Кстати, этот метод не утратил своего значения и в наши дни - в аптеках продают порошкообразные и таблетированные лекарства, представляющие собой соответствующим образом высушенные и обработанные щитовидные железы.

Щитовидная железа обеспечивает жизненно важные функции. Она барометр погоды в организме. Тироксин необходим для нормальной деятельности всех органов и систем. А для образования тироксина нужен йод. И все беды, которые, к сожалению, пока еще нередко происходят со щитовидной железой, зависят именно от того, насколько полноценно и регулярно организм получает йод из внешней среды.

Мало йода - синтез тироксина снижается. Возникает гипотиреоз. Как следствие - кретинизм в детстве и болезнь, называемая миксидемой, у взрослых. Гипертиреоз - повышение выработки тиреоидного гормона редко возникает из-за избытка йода, поскольку лишний йод выводится почками, если они нормально работают. Причиной гипертиреоза является в большинстве случаев патология гипофиза - повышенная выработка им тиреотропного гормона (ТТГ), ускоряющего синтез тироксина в щитовидной железе. Чаще всего причиной может быть наследственное предрасположение или опухоль гипофиза, состоящая из клеток, вырабатывающих ТТГ.

Важность щитовидной железы для организма прекрасно демонстрируют опыты по удалению ее у экспериментальных животных. У молодых крыс эта операция приводит к остановке роста, психическим сдвигам, выраженным обменным нарушениям, дисфункции половых желез, изменениям состава крови, сухости кожи, снижению иммунологической защиты от инфекций. У взрослых животных описанные нарушения развиваются медленнее, но качественно проявляются точно так же, как у молодых.

Именно поэтому хирурги очень осторожно оперируют на щитовидной железе. Ни в коем случае нельзя удалять всю железу. Врачи убирают только зоб - избыток ткани щитовидной железы, возникающий вследствие усиленного размножения ее клеток. Такое мощное деление клеток возникает в ответ на йодную недостаточность и рассматривается как компенсаторно-приспособительный процесс. Иными словами, железа пытается восстановить равновесие - повысить продукцию недостающего тироксина за счет увеличения количества производящих его клеток. Иногда она может "перестараться", и тогда возникает тиреотоксический зоб - болезнь, протекающая с симптомами увеличенной выработки тироксина - пучеглазием, сердцебиением, потливостью, психоэмоциональными расстройствами. По имени автора, впервые описавшего подобное состояние, это заболевание называется базедовой болезнью.

Зоб может быть эндемическим и спорадическим (от греческого endemos - местный, sporadikos - рассеянный, отдельный). Эндемический зоб обусловлен недостатком йода в питьевой воде и почве определенных районов земного шара. Еще римский писатель и ученый Плиний и другие древние авторы, путешествуя по свету, отмечали существование четко ограниченных районов, где зоб встречался очень часто. Сейчас существуют специальные карты очагов эндемического зоба. К таким территориям относятся, например, Центральные Альпы в Швейцарии, долина Судана, Иран, Бразилия, Северная Италия, районы Дербишира и Ноттингемшира в Англии, Карпаты в СССР, бассейны реки Святого Лаврентия и Великих озер в США и другие местности. В этих зонах увеличение Щитовидной железы отмечается не только у людей, но и У животных, рыб, птиц.

Спорадический зоб в отличие от эндемического не связан с природными очагами. Он возникает в результате приема пищевых продуктов или лекарственных веществ, блокирующих усвоение йода и тем самым препятствующих образованию тироксина. Так, например, в Тасмании у детей встречается зоб, обусловленный употреблением ими молока от коров, питающихся растением семейства Barbarea, которое содержит антийодные вещества. Также известно, что некоторые сорта капусты, репы, брюквы, турнепса содержат естественные тиреостатические компоненты. Бездумное увлечение только этими продуктами в ущерб другим создает предпосылки для возникновения спорадического зоба. Чтобы питание было полноценным, оно должно быть разнообразным.

Среди лекарств, недружелюбно настроенных по отношению к йоду, можно назвать сульфаниламидные препараты, аспирин, фенацетин, хлорпромазин, вещества, содержащие серу. Так что, борясь с простудой и головной болью, не будем забывать о других, здоровых в этот момент органах, чтобы не оправдывать выражение: "Одно лечишь, другое калечишь!"

Тот факт, что профилактическое введение йода препятствует возникновению зобной болезни у людей, является наиболее убедительным доказательством связи между причиной подобной патологии и йодной недостаточностью. Йодная профилактика зоба и лечение препаратами йода неосложненных форм этой болезни связаны с именами американских ученых А. Марине и Д. Ким-балла. Марине впервые в 1916 году отметил возникновение зоба у рыб, находящихся в аквариуме, вода в котором содержала мало йода. Основываясь на этом, американские врачи провели йодную профилактику на школьниках города Акрона штата Огайо, эндемичного по зобу. Они получили невероятный эффект. Результаты их работы описываются сейчас как классический пример в учебниках по эндокринологии. Если у девочек, не получавших йода, зоб возникал в 27,6 процента случаев, то среди получивших препараты йода зоб был отмечен только в 0,2 процента!

Работы Марине и Кимбалла совершили переворот в этой области медицины. По существу, они открыли эру избавления человечества от тяжелого страдания. Последующие многочисленные наблюдения специалистов в разных странах полностью подтвердили правоту американских коллег - йод действительно спасал больных зобом. Так, в Швейцарии произошло резкое снижение заболеваемости зобом и кретинизмом. Известный американский эндокринолог А. Гроллман в своем популярном руководстве по клинической эндокринологии пишет, что в тех кантонах Швейцарии, где в законодательном порядке всем жителям предписывалось использовать йодированную соль, полностью исчез ранее широко распространенный зоб. Сейчас йодная профилактика зоба проводится повсеместно путем продажи в магазинах йодированной соли и назначения женщинам в период беременности еженедельного приема йодида калия.

Болезнь гуттаперчевого мальчика

Щитовидная железа не только надежно охраняет организм от всяких невзгод, но служит настоящим щитом по отношению еще к одному важному эндокринному органу - паращитовидным железам. Небольшие по разме-)у (у человека 3-8 миллиметров в длину, 2-5 миллиметров в ширину и 0,5 - 2 миллиметра в толщину), они лежат под щитовидной железой на задней ее стенке. Чаще всего их четыре, но иногда может быть две или больше четырех. Есть сообщения об обнаружении даже 12 паращитовидных желез. Общий вес четырех желез не превышает 0,3 грамма. Но вес и размеры вовсе не отражают роль и значение того или иного органа. Помните, в сказке, "мал, да удал"? Так вот,

паращитовидные железы действительно обладают очень нужной функцией. В них продуцируется два жизненно важных гормона: пазатгормон и кальцитонии. Являясь антагонистами, они регулируют фосфорно-кальциевый обмен.



Болезнь гуттаперчевого мальчика

Кальций с фосфором не уживаются, их отношения складываются не по-приятельски: кальция много - фосфора мало, повышается уровень фосфора - снижается концентрация кальция. Паратгормон повышает уровень кальция в крови и снижает концентрацию фосфора, кальцитонин оказывает прямо противоположное действие - снижает продукцию кальция и усиливает накопление фосфора в тканях.

Без паращитовидных желез организм существовать не может. Удаление их ведет к тетании - своеобразным судорогам, подергиваниям всех мышц, эпителиптоидным припадкам, параличу дыхательной мускулатуры и в короткий период времени заканчивается гибелью. Теперь хирурги это знают, и смертельные исходы практически

исключены, а в прошлом и начале нынешнего века операции по поводу зоба у людей часто приводили к тетании.

В паращитовидных железах могут развиваться опухоли - аденомы. Это приводит к усилению выработки кальцитонина, потому что новообразования состоят именно из тех клеток, которые продуцируют данный гормон. Впервые подобное заболевание описал еще в прошлом веке известный немецкий патолог Ф. Реклингаузен, и с тех пор эта болезнь носит его имя. При болезни Реклингаузена в силу повышенной выработки кальцитонина происходит "вымывание" кальция из костей - так называемый декальциноз скелета. Теряя кальций, кости становятся непрочньши, вначале гибкими, потом ломкими, возникают множественные переломы. На ранних стадиях заболевания резко возрастает подвижность суставов, больные могут принимать неестественные позы (закладывать ноги за голову, скручиваться спиралью) - вспомните "гуттаперчевого мальчика". Может быть, прообразом его послужил ребенок с начальной формой болезни Реклингаузена?

С развитием болезни происходят уродующие деформации скелета, выпадение зубов. В почках образуются камни, их функция нарушается, почечные канальцы закупориваются отложениями кальция, возникает застой мочи. Следствие этого - хроническая почечная инфекция, гнойники и всякие другие тяжелые осложнения.

Единственным радикальным методом лечения болезни Реклингаузена является удаление аденомы с сохранением оставшейся нормальной ткани паращитовидных желез и компенсацией возможного резкого снижения кальцитонина после операции введением его синтетических аналогов.

Вот какими важными органами оказались щитовидная и паращитовидные железы. Поэтому к пожеланиям медиков и психологов беречь сердце и голову, добавим: "И шею тоже".

Разгадка тайн тимуса

Есть органы, функция которых ясна сразу, их работа на виду. Например, сердце, легкие, почки. А функция некоторых органов долгое время оставалась загадкой. Ученые понимали, что природа ничего просто так не создает, раз какой-то орган существует, значит, он необходим и его роль нужно выяснить. Она может иметь большое значение в жизнедеятельности всего организма.

Одним из самых загадочных органов долгое время оставался тимус - вилочковая железа, названная так из-за своей двурогой формы. Она лежит за грудиной и обладает удивительным свойством. У новорожденных детей - очень крупная, весит 15 граммов (то есть, если принять средний вес младенца за 3 килограмма, то масса вилочковой железы составит 0,5 процента веса тела), а у взрослого сорокалетнего человека вес этой железы не превышает 3 граммов (0,005 процента веса тела). Получается, что с возрастом масса тимуса уменьшается в 100 раз. Действительно, у взрослых людей этот орган настолько атрофируется, что практически совершенно незаметен при патолого-анатомических исследованиях. Такой метаморфозы не происходит ни с одним органом. В чем же тут дело?

Если у взрослого человека тимуса почти нет и без него люди живут нормально, так зачем он нужен в детском возрасте, да еще такой крупный? Может быть, природа ошиблась? Оставила тимус как "след прошлого", рудимент какого-то органа, развитого у животных, стоящих на низшей ступеньке эволюционной лестницы?

До 60-х годов нашего столетия специальных исследований тимуса для выяснения этого вопроса практически не предпринималось. Отдельные наблюдения по удалению оставшейся части тимуса у взрослых животных не выявляли никаких значимых последствий. В 1960 году загадкой тимуса заинтересовался выдающийся австралийский иммунолог, директор Института медицинских исследований в Мельбурне, лауреат Нобелевской премии Фрэнк Вернет. Он поручил заняться исследованием функции вилочковой железы своему молодому сотруднику Джеку Миллеру и направил его в Лондонский национальный институт медицинских исследований, где в то время небольшая группа специалистов взялась за изучение этого органа.

Выбор Бернета оказался удачным. Миллер разгадал загадку тимуса. В 1961 году в американском журнале "Ланцет" появилась его первая работа о вилочковой железе, из названия которой ("Иммунологическая функция тимуса") уже все было ясно. Миллер впервые показал, что тимус является основным органом иммунитета - защиты организма от воздействия чужеродных факторов. Именно в вилочковой железе в период новорожденности возникают лимфоциты - клетки иммунной системы. Из тимуса они расселяются в другие органы - костный мозг, селезенку, лимфатические узлы. Выполнив свою родоначальную функцию, тимус отходит в тень, постепенно атрофируется, "передает дела" другим иммунокомпетентным органам.

Без тимуса невозможно развитие иммунной системы. Удаление тимуса у новорожденных и детей раннего возраста приводит к ослаблению защитных сил и к смерти. Тимус в период развития и становления организма - жизненно важный орган. Читатель скажет: "Все это очень интересно, но при чем здесь эндокринология и гормоны?"

А вот при чем. Когда в 1961 году Миллер удалил тимус у новорожденных мышей, он увидел, что у них в отличие от взрослых животных развивается патологическое состояние - так называемый вастинг-синдром (от английского wasting - истощение): замедляется рост, появляются облысение, кишечные расстройства, происходит "разжижение" крови (обеднение ее клеточными элементами - эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами), а главное, возникают тяжелейшие иммунологические нарушения вплоть до полной потери иммунитета. Любая, даже легкая микробная инфекция оказывается для таких мышей смертельной.

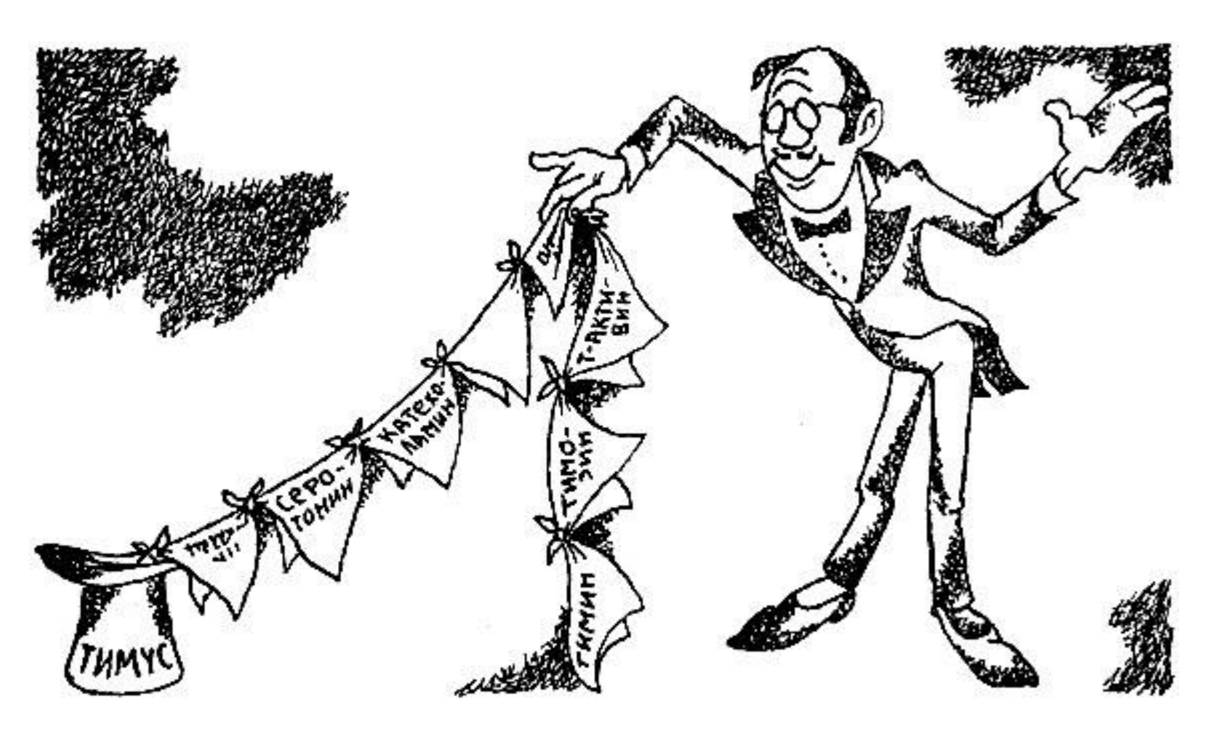
Тогда Миллер решил проверить, нельзя ли компенсировать нарушения, возникающие при вастинг-синдроме, введением экстрактов тимуса. Попробовали - можно. Описанные нарушения если и не исчезали полностью, то в значительной мере становились менее выраженными. Наблюдения Миллера послужили началом поисков гормонов тимуса. И вот тут исследователи столкнулись с обстоятельствами, которые не перестают удивлять научный мир до сих пор.

Дело в том, что тимус оказался в буквальном смысле "кладовой гормонов". Предполагали выделить один, ну пусть два фактора из вилочковой железы, а их обнаружили значительно больше и пока, видимо, мы не знаем еще всех тех ценностей, которые запасены в вилочковой железе. Из центрального органа иммунитета тимус превратился в один из главных органов эндокринной системы. Известный советский патолог член-корреспондент АМН СССР В. Серов образно назвал вилочковую железу "перекрестком иммунной и эндокринной систем регуляции".

Какие же гормоны синтезируются в тимусе? З. Кемилева (Болгария) провела анализ литературных данных об эндокринной функции тимуса и установила, что за прошедшие 25-лет из вилочковой железы выделен 21 фактор, обладающий гормональными

свойствами. Большинство из них не имеет специальных названий. Спектр их физиологического действия очень широк: от регуляции размножения и деятельности лимфоидных иммунокомпетентных клеток до участия в обеспечении различных физиологических процессов, антиканцерогенного влияния, взаимодействия с другими гормонами. Из множества биологически активных веществ, вырабатываемых тимусом, наибольшее внимание привлекли три гормона. Тимозин и тимин, выделенные американским эндокринологом А. Гольдштейном, и Т-активин, полученный коллективом советских исследователей под руководством В. Ариона.

Тимозин стимулирует развитие лимфоцитов. Предварительное введение его мышам до удаления вилочковой железы предохраняет животных от возникновения вастинг-синдрома и усиливает трансплантационный иммунитет. Тимин специфически действует на мышечную ткань, ингибирует нервно-мышечную передачу, вызывает атрофию мышц. Т-активин обладает свойствами, подобными тимозину, но значительно более активен. Достижение равнозначных эффектов Т-активин обеспечивает в дозах в 6-9 раз меньших, чем тимозин. Применение его у больных лимфогранулематозом показало перспективность этого препарата для повышения нарушенного иммунного статуса у онкологических больных.



Тимозин стимулирует развитие лимфоцитов

В последние годы в эндокринологии тимуса обнаружились новые факты. Оказалось, что эпителиальные клетки, которых в тимусе меньше лимфоцитов (ранее их функция была неясна), являются источниками уже не гормонов частного специфического иммунотропного характера, а гормонов, обладающих общерегуляторным действием. Сотрудница нашей лаборатории в Институте медицинской радиологии АМН СССР С. Александрова показала выработку тимусом серотонина, мелатонина, катехоламинов. Эти исследования представляют большой интерес и в настоящее время успешно развиваются для установления защитной роли тимуса в процессе адаптации организма к воздействию ионизирующей радиации и при возникновении злокачественных опухолей,

Исследования различных сторон деятельности тимуса приобрели настолько широкий характер, что в литературе появился термин "тимология" - наука о тимусе. Многие ученые считают, что тимология вступила сейчас в свой золотой век!

Разнообразие солистов

Эта книга - не учебник эндокринологии. И цель ее не анализ функций каждой эндокринной железы или АПУД-клеток, расположенных в различных органах, а демонстрация разнообразия картины увлекательного поиска ученых в изучении систем регуляции жизненных процессов. Такая постановка вопроса может повлечь за собой упрек автору в том, что он отдает предпочтение одним гормонам и пренебрегает другими. Что ж, упрек справедлив. Более того, автор делает это умышленно, выделяя открытия, кажущиеся ему наиболее перспективными и значимыми, во-первых, потому, что, как и в любой науке, в истории эндокринологии разные события имели неодинаковые последствия, а во-вторых, потому, что существующие учебники и справочные руководства с успехом восполнят "пробелы", если главная наша цель будет достигнута - и у читателя возникнет интерес к той науке, о судьбе которой идет речь.

Тем не менее для краткой информации расскажем еще о некоторых инструментах эндокринного оркестра, партии которых вносят ощутимый вклад в общее звучание.

Интересный и многообещающий раздел современной эндокринологии составляют исследования по идентификации, выделению и изучению физиологических свойств гормонов, синтезирующихся в желудочно-кишечном тракте, или, как их еще называют, пищеварительных гормонов. Следует, однако, заметить, что термин "пищеварительные гормоны" недостаточно полон, ибо он заведомо сужает сферу деятельности этих веществ, ограничивая их функции только процессами усвоения пищи. На самом деле это не так. Гормоны, синтезируемые органами пищеварения, помимо, разумеется, присущих им физиологических свойств, связанных с утилизацией пищевых продуктов, их расщеплением, всасыванием, формированием аппетита и вкусовых ощущений, играют очень важную роль в поддержании общего гомеостаза. Вспомните эксперимент академика А. Уголева с удалением двенадцатиперстной кишки. Кстати с этим отрезком кишечника связана еще одна загадка общепатологического плана.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки довольно распространенное заболевание. Механизм возникновения язвы и развития процесса в том и другом органе во многом одинаков. А вот исход бывает различен. Язва желудка без соответствующего лечения нередко переходит в рак, а в двенадцатиперстной кишке рак из язвы возникает чрезвычайно редко. В чем здесь дело? Может быть, в неодинаковом эндокринном статусе этих органов? В желудке почти не вырабатывается соматостатин, а двенадцатиперстная кишка, пожалуй, чуть ли не самый богатый участок пищеварительного тракта по отношению к этому гормону. Учитывая присущие соматостатину свойства подавлять клеточное деление, такая предпосылка не лишена оснований. И здесь уже группой специалистов различного профиля (патоморфологами, терапевтами, хирургами) из Института медицинской радиологии АМН СССР и Куйбышевского медицинского института имени Д. И. Ульянова получены первые положительные результаты, которые показывают необходимость дальнейшего расширения исследований в данной области.

В желудочно-кишечном тракте вообще содержится очень много эндокринных клеток. Их здесь более 25 типов. И гормонов, синтезируемых ими, тоже немало - более 20. Простое перечисление их (уже установленных) и гипотетических (более десятка) заняло бы целую страницу. Серотонин, мелатонин, гастрин, глюкагон, эндорфины, вещество Р, соматостатин, катехоламины и многие другие. Совсем недавно были обнаружены новые, неизвестные ранее вещества: ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) и бомбезин. С ними связаны интересные факты.

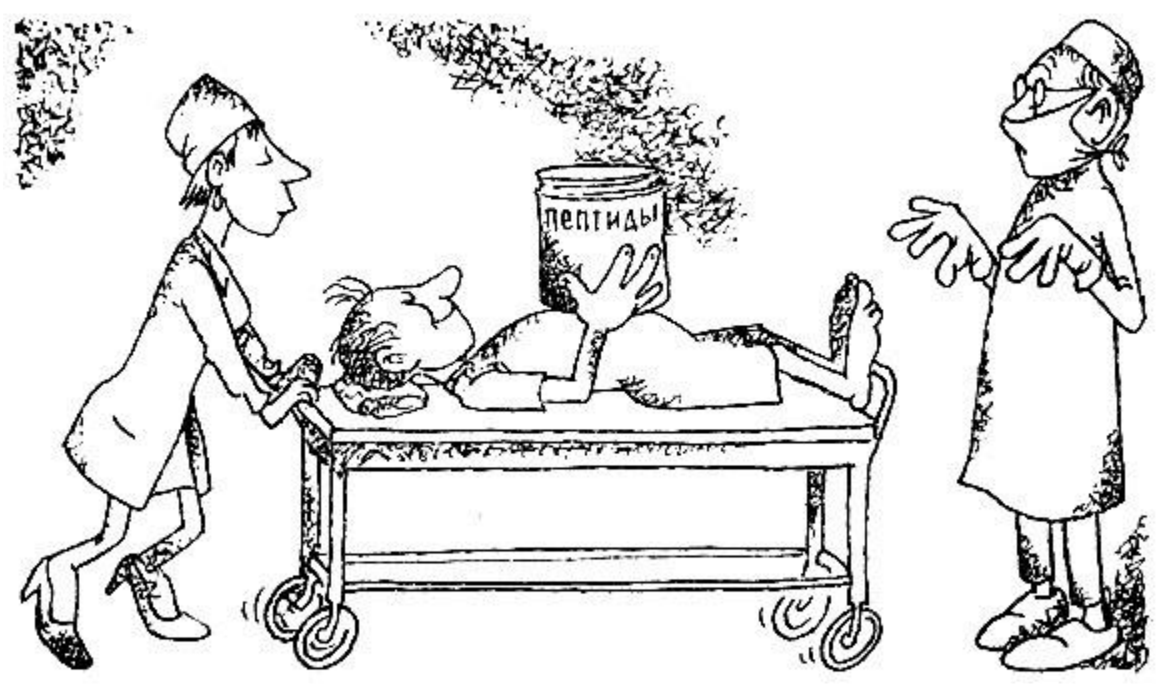
Оказалось, что именно ВИП - виновник тяжелого истощающего обезвоживания организма, которое служит непосредственной причиной смерти больных при холере. Холерные вибрионы, внедряясь в стенку кишечника выделяют токсин, который резко активизирует синтез и выделение ВИП. Следствием этого является возникновение профузных поносов, приводящих к потере организмом воды, солей натрия, калия и хлора, необходимых для жизнедеятельности. Установление описанного факта открыло неожиданные перспективы в лечении холеры. Введение больным антагонистов ВИП значительно облегчает их состояние, а заместительная терапия внутривенными инъекциями солевых стерильных растворов приводит к резкому снижению смертности от холеры.

Бомбезин - пептидный гормон, выделенный впервые из кожи лягушек (и названный так в честь одного из видов этих лабораторных животных), оказался предшественником других биологически активных веществ - эледоизина и физалемина. Они в буквальном смысле слова сделали зрячими многих больных, страдавших сухим кератоконъюнктивитом. У несчастных людей нарушена выработка слезы особыми железами в углу глаз. Отсутствие слез, смачивающих поверхность глазного яблока, приводит к раздражению роговицы и склеры, их воспалению и возникновению защитной реакции - рефлекторному закрытию глазной щели. Человек, имеющий глаза, практически становится незрячим. Он их держит закрытыми, чтобы не испытывать боли. Несмотря на усилия специалистов, никаких эффективных средств лечения этой болезни найдено не было. Каковы же были удивление и радость врачей и их пациентов, когда установили, что закапывание в глаза больных кератоконъюнктивитом в течение нескольких дней специальных капель, приготовленных на основе эледоизина и физалемина, приводит к стойкой выработке слезы и устранению всех симптомов заболевания.

Описать все эффекты желудочно-кишечных гормонов просто невозможно. Приведем еще пример, свидетельствующий об их важном влиянии на жизнедеятельность организма. До сих пор одним из основных методов лечения язвенной болезни желудка является хирургическая операция. Самым распространенным способом хирургического вмешательства служит резекция (удаление) двух третей желудка, разработанная еще в 1881 году немецким хирургом Т. Бильротом. У большого числа больных, прооперированных таким образом, через несколько месяцев появляются достаточно тяжелые осложнения, связанные с плохим усвоением пищи - тошнота, рвота, боли, слабость, головокружение. Механизм этой патологии выяснен не был и поэтому лечение носило чисто паллиативный (временно облегчающий) характер. После выявления эндокринной функции желудка стало ясно, что при удалении основной части гормонопродуцирующей области желудка по методу Бильрота образуется недостаток пищеварительных гормонов, что и обусловливает возникновение подобных осложнений. И здесь заместительная терапия дала прекрасные результаты. Теперь во многих лечебных учреждениях больных постгастрорезекционными синдромами ставят на диспансерный учет и два раза в год проводят им гормональную терапию недостающими желудочно-кишечными пептидами. Большое количество желающих пройти такое лечение, отражением чего служит огромное множество писем, поступающих в эти клиники, - лучшее свидетельство эффективности метода.

Биогенные амины (серотонин и мелатонин), синтезирующиеся в желудочно-кишечном тракте, играют важную роль в механизме лучевого поражения. Наши сотрудники Н. Яковлева и Н. Погудина обнаружили в кишечнике крыс два типа эндокринных клеток, неодинаково реагирующих на воздействие ионизирующей радиации. Количество одних при облучении увеличивается, других - уменьшается. Ближайшая задача дальнейших экспериментов - установить, какие гормоны продуцируются этими клетками. Тогда

появится возможность, влияя на функциональное состояние данных гормонов, повысить устойчивость организма к лучевому воздействию.



Биогенные амины (серотонин и мелатонин), синтезирующиеся в желудочно-кишечном тракте, играют важную роль в механизме лучевого поражения

Гормоны, вырабатываемые надпочечниками - кортикостероиды и катехоламины, без преувеличения совершили подлинную революцию в лечении ревматических заболеваний и других болезней. Недавно установлено, что в надпочечниках, помимо этих веществ, также вырабатываются некоторые из половых гормонов, которые вместе с подобными им веществами, синтезирующимися в мужских и женских половых органах, участвуют определенным образом в оплодотворении, закладке органов во внутриутробном периоде, определяют будущий пол зародыша.

В последние 10-15 лет эндокринологи уже привыкли к тому, что специализированные эндокринные железы утратили монополию на выработку гормонов. Во многих органах были обнаружены эндокринные клетки, и идентификация все новых и новых типов уже перестала вызывать недоумение. Но природа, по-видимому, решила и дальше удивлять медиков и биологов. Стали появляться работы о нахождении гормонов в неэндокринных клетках, например в гепатоцитах - клетках печени, различных клеточных элементах крови, лимфоцитах, остео- и хондробластах, эндотелиальных клетках сосудов. Эндокринная функция неэндокринных клеток представляется нам чрезвычайно интересной и многообещающей областью исследований. Изучение этого явления может привести нас к пониманию универсальных ауторегуляторных механизмов биологических процессов, протекающих на различных уровнях организации живой материи.

Особое прикладное значение работы такого плана могут иметь в радиологии и онкологии, так как обнаружение биологически активных веществ в различных клетках может открыть перспективы в управлении радиочувствительностью и развитием опухолевого процесса. В лаборатории радиационной патоморфологии Института медицинской радиологии АМН СССР проводятся исследования в этом направлении. Получены интересные результаты о продукции биогенных аминов и пептидных гормонов такими клетками, как естественные киллеры (особый тип лимфоцитов), эндотелиальные клетки сосудов, тучные клетки

различных органов, нейроны некоторых отделов головного мозга. Поиски активно продолжаются.

Теперь видно, какой мощный оркестр исполняет симфонию жизни. Множеством инструментов умело руководят гипоталамус и гипофиз. Ансамбль разносторонних талантливых солистов звучит, как правило, стройно и красиво. А чтобы сбоев и фальшивых нот было как можно меньше, педагоги-репетиторы (врачи и биологи) неустанно разрабатывают новые методические приемы обучения своих подопечных оркестрантов высокому и почетному мастерству - охране здоровья и благополучия чуда, созданного Природой, - человеческого организма.

И их усилия не пропадают даром. С каждым годом сфера влияния гормонов все более расширяется. Создаются новые лекарственные препараты, действие которых реализуется через изменение скорости синтеза и концентрации в организме тех или иных биологически активных веществ. С помощью гормонов улучшается селекция животных и растений. Синтетические пептиды и экстракты из тканей животных, содержащие "чудесные молекулы", находят свое применение в пищевой и парфюмерной промышленности. Гормоны даже летают в космос! Тонизирующие напитки, помогающие космонавтам поддерживать высокую работоспособность, содержат безвредные естественные физиологически активные вещества, выделенные из таких ценных растений, как корень женьшеня, левзея, китайский папоротник, лимонник и другие.

Эндокринология - щедрая наука. Вместе с радостью познания механизмов жизнедеятельности она дарит ученым возможность преобразования окружающего мира, исправления ошибок, допущенных природой в ходе эволюции или под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (радиация, канцерогены, ухудшение экологической обстановки). Сейчас трудно представить, насколько ограничены были бы наши знания, если бы "царство гормонов" оказалось в стороне от маршрутов ученых по карте жизни. А впереди еще более интересные открытия и находки, многие из которых могут оказаться бесценными для укрепления здоровья и благосостояния человека. Продолжим наш путь и попробуем в этом убедиться...

Загадки древней железы



Загадки древней железы

Если бы можно было заглянуть в головной мозг, то в геометрическом его центре вы увидели бы... маленькую еловую шишку. Да, именно так выглядит эпифиз - особый эндокринный орган, весящий у человека всего 0,1 грамма. Четыре тысячи лет назад древние индийские йоги дали ему название "шишковидная железа", считая, что он предназначен для ясновидения и размышлений о прежних воплощениях духа. Французский философ Р. Декарт написал в XVII веке об эпифизе трактат, в котором объявил его "вместилищем души".

Размеры эпифиза у человека невелики, всего 3-4 миллиметра в диаметре. У животных и того меньше. У крыс и мышей при экспериментах его приходится извлекать (причем с трудом) только с помощью сильной лупы. Казалось бы, такой маленький орган не должен играть какой-либо значимой роли в организме, однако открытие в последние годы одной из сокровенных тайн этой железы свидетельствует как раз об обратном.

"...Нет ничего лучше плохой погоды"

Функции эпифиза долгое время оставались неясными, пока в конце 50-х годов нашего столетия американский дерматолог А. Лернер, занимающийся поисками эффективных косметических осветляющих средств для лечения пигментных дерматозов, ни обратил внимание на вышедшую еще в 1917 году статью английских ученых К. Мак Корда и Ф. Аллена, в которой сообщалось о просветлении окраски тела головастиков при кормлении их экстрактами эпифиза.

Это сообщение очень заинтересовало Лернера, Он привлек к работе своей лаборатории известного американского биохимика Дж. Аксельрода, и совместными усилиями группа биохимиков, дерматологов и эндокринологов, переработав десятки тысяч шишковидных желез крупного рогатого скота, получила несколько граммов вещества, обладающего мощным осветляющим кожу лягушек действием. Так был открыт новый гормон - мелатонин, название которому было дано по присущему ему вышеописанному свойству. Мистическая роль эпифиза была разгадана, а Дж. Аксельрод удостоен в 1970 году Нобелевской премии.

Казалось, все стало ясно. Однако нет. Решение одной загадки повлекло за собой появление новых. За изучение мелатонина взялись ученые различных специальностей. Установили, что его непосредственным предшественником является серотонин - биогенный амин обладающий широким спектром действия. Выяснилось, что сам мелатонин также является гормоном с многообразной функцией: он контролирует пигментный обмен, половые функции, суточные и сезонные ритмы, процессы деления и дифференцировки клеток, участвует в формировании зрительного восприятия образов и цветоощущения, сна и бодрствования и т. п. Естественно, возникает вопрос: а способно ли то количество мелатонина, которое синтезируется эпифизом, обеспечить течение зависящих от него физиологических процессов на уровне, соответствующем эволюционному и генетическому статусу живой системы? Посчитали: оказалось - неспособно. В организме должны существовать еще источники мелатонина. Где их искать?

История поисков источников мелатонина, в которой автор и его учитель - крупный советский гистохимик профессор Н. Райхлин принимали непосредственное участие (именно профессору Н. Райхлину и принадлежала идея этих поисков), может служить примером того, как выяснение частного факта стало началом новых широких исследований, результаты которых создали основу принципиально новых положений, расширивших существовавшие представления о регуляции гомеостаза в норме и патологии.

Какая погода была в Нью-Йорке в тот день, когда А. Лернер читал статью К. Мак Корда и Ф. Аллена, послужившую отправной точкой первой разгадки эпифиза, мы не знаем. А вот летом 1973 года в Закарпатье, недалеко от Черновиц, шли проливные дожди. Профессор І. Райхлин, отдыхая там, вынужден был вместо прогулок дышать воздухом на веранде и при этом читал все, что попадалось под руку. Господин случай в тот день не прошел мимо (как это часто бывает с научными открытиями: вспомним Ньютона с падающим яблоком, Ф. Крика и Дж. Уотсона с их открытием структуры ДНК и т. п.) и вложил профессору в руки номер "Известий", в котором было напечатано интервью с академиком Е. Чазовым. В нем рассказывалось о том, что в последнее время ученого волнует роль мелатонина как физиологически очень активного гормона. Волнение - вещь заразительная. В 1973 году минуло 15 лет после открытия мелатонина, и у профессора Н. Райхлина возникло предположение: не поискать ли возможность синтеза мелатонина в тех клетках, которые

ответственны в организме за выработку его основного предшественника - серотонина. Основным продуцентом серотонина в организме человека и животных являются так называемые клетки Кульчицкого - особые клетки, расположенные в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (по современной номенклатуре - энтерохромафинные, или ЕС-клетки). Открытие этих клеток 100 лет назад харьковским гистологом Н. Кульчицким было первым в исторической цепи событий, приведших к созданию теории АПУД-системы.

Выяснение этого вопроса было поручено автору книги. Ответ мог звучать двояко: да, синтез возможен, или - нет, серотонин является конечным продуктом деятельности ЕС-клеток. Как ответить на этот вопрос? С чего начать? Гистохимических методов определения мелатонина не существует. Каким образом его можно обнаружить, если он есть в ЕС-клетках? После долгих раздумий решили "не изобретать велосипед", а повторить эксперимент Лернера и Аксельрода, только не с эпифизом, а с... червеобразным отростком. "Почему, - спросит недоумевающий читатель, - какое отношение имеет аппендикс к мелатонину? Это же лишний, ненужный орган!" Как бы не так! Оказывается, природа ничего лишнего, а тем более ненужного в организме не держит. И червеобразный отросток имеет к мелатонину самое прямое отношение.

Зачем человеку аппендикс?

Дело в том, что в червеобразном отростке содержится наибольшее число всех ЕС-клеток желудочно-кишечного тракта - 75-80 процентов. Прикинули, что для получения минимального количества очищенного экстракта слизистой оболочки червеобразного отростка, в котором можно было попытаться обнаружить мелатонин, необходимо 300-500 аппендиксов. Где их взять? Как сохранить в них гормон в неизмененном виде, если он там есть? Обратились к хирургам. В больницах, дежуривших по оказанию экстренной хирургической помощи, были оставлены контейнеры с жидким азотом, позволяющим замораживать ткань до температуры минус 190 градусов. В них врачи помещали удаленные червеобразные отростки. 350 аппендиксов (можно было бы собрать и больше, но не хватало терпения для оценки нашей идеи) послужили материалом для первой проверки предположения о синтезе мелатонина в ЕС-клетках. Путем соответствующих специальных процедур получили несколько миллилитров экстракта, в котором, на наш взгляд, должен был содержаться мелатонин. А дальше повторили классический опыт Лернера и Аксельрода: взяли двух лягушек, одна служила контролем, а второй в лимфатический мешок ввели заранее простерилизованный экстракт. Результат превзошел все ожидания - через пять часов после введения кожа лягушки заметно посветлела. Повторили опыт - тот же результат. Сделали хроматографический анализ экстракта - получили ответ: в экстракте содержатся мелатонин и серотонин. Но это в экстракте... Осталось доказать, что мелатонин синтезируется именно в ЕС-клетках. На помощь пришел уже упоминавшийся нами иммуногистохимический метод. В лаборатории клинической иммунологии Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР под руководством профессора 3. Кадагидзе кандидат медицинских наук А. Соколов, проиммунизировав мелатонином кроликов, впервые в СССР получил специфическую антисыворотку к мелатонину. С ее помощью нам и удалось доказать, что активный синтез мелатонина происходит именно в ЕС-клетках.

Недаром "appendix" переводится с английского как "приложение, дополнение". Оказывается, это не лишний, ненужный орган, а очень существенное, нужное приложение, осуществляющее жизненно важные функции. Так что отношение к нему стоит пересмотреть: всегда ли необходимо решительно удалять его из организма? (Хотя теперь известно, что ЕС-клетки есть и в других отделах желудочно-кишечного тракта и

они берут на себя функцию удаленных при аппендэктомиях запасов мелатонина.) Сберечь труднее, чем разрушить. Это общеизвестная истина. И хирургия исцеляющая должна быть в то же время хирургией щадящей.

В 1975 году в английском журнале "Nature" ("Природа"), в котором по традиции публикуются сведения о новых научных открытиях, появилось сообщение о том, что в Советском Союзе открыт новый источник синтеза мелатонина - ЕС-клетки желудочно-кишечного тракта. После выхода этой статьи авторы получили около тысячи писем от зарубежных ученых с просьбой прислать оттиски работы и сообщить подробности описанных опытов. Основоположник теории АПУД-системы А. Пирс прислал поздравление с проведением "замечательных экспериментов" и пожелал успехов в дальнейшей разработке этой проблемы. Традиции настоящих ученых - доверять данным своих коллег, но тем не менее проверять их. Наша история не явилась исключением из этого правила. Однако конец ее был счастливым: авторитетные специалисты по мелатонину канадский гистолог Г. Бубеник и американский биохимик М. Прозалеч в специальных статьях подтвердили приоритет советских ученых в данном открытии. Теперь сведения об этом вошли в руководства и справочники по физиологии и другим медико-биологическим дисциплинам в разных странах, а мелатонин, принесший Аксельроду Нобелевскую премию, оказался счастливым и для автара книги - за открытие внеэпифизарных источников синтеза мелатонина ему в 1981 году была присуждена премия Ленинского комсомола.

Где еще есть мелатонин?

Последующие исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что мелатонинпродуцирующие клетки есть и в других органах: печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, вилочковой железе, симпатических ганглиях и т. п. Интересные данные были получены В. Гуляевым и Р. Манохиной. Они установили присутствие мелатонина и некоторых других гормонов (серотонина, гистамина, инсулина, катехоламинов) в эндотелиальных клетках сосудов. Обнаружение мелатонина и других химически активных веществ в стенке сосудов является отражением существования местного механизма непосредственного изменения концентрации гормонов в кровеносном русле конкретного органа. Такой механизм физиологически оправдан. Посредством его обеспечивается необходимое биологическое действие гормонов в кратчайший срок именно на те функциональные звенья, включение которых необходимо в определенной сложившейся ситуации. Особое значение имеет исследование физиологической роли гормонов, синтезирующихся в клетках сосудов в условиях воздействия ионизирующей радиации и развития в организме опухолей. И в том и в другом случаях сосуды являются тем звеном, которое играет далеко не последнюю роль и в реализации лучевого воздействия, и в развитии опухолевого процесса. Раджи биологам и онкологам хорошо известно, что именно нарушение сосудистой проницаемости значительно отягощает течение лучевой болезни, а распространение клеток первичной опухоли по сосудам вместе с током крови (метастазирование) приводит к смертельному исходу у значительной части онкологических больных. Проведенная нашими сотрудниками оценка поведения эндотелиальных клеток, вырабатывающих мелатонин и другие гормоны при лучевом поражении и опухолевом росте, дает основы для разработки возможных способов повышения эффективности лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований.

Использование современных методов исследования позволило установить еще ряд положений, интересных с позиций дальнейшего изучения их в онкологий и радиологии. Так, В. Южаков установил присутствие мелатонина в так называемых тучных клетках.

Эти клетки известны давно. Они были названы П. Эрлихом по их внешнему виду, поскольку очень похожи на набухшие шары. Электронная микроскопия показала, что их форма обусловлена большим количеством секреторных гранул, изнутри распирающих клетку. Тучные клетки определяются практически в каждом органе. В содержащихся в них гранулах находят разнообразные химические вещества. После описанных исследований теперь известно, что в них синтезируется и мелатонин. Дальнейшие эксперименты показали: введенные извне серотонин и мелатонин очень быстро накапливаются именно в тучных клетках, которые в дальнейшем разносят их по организму. Таким образом, роль тучных клеток заключается в захвате гормонов и других биологически активных веществ из окружающей ткани для последующего транспорта к месту назначения в зависимости от сложившейся конкретной ситуации. Учитывая, что серотонин и мелатонин обладают радиозащитными свойствами, дальнейшее изучение гормональной функции тучных клеток открывает определенные перспективы для оценки возможности целенаправленного управления радиочувствительностью органов через эти клеточные элементы.

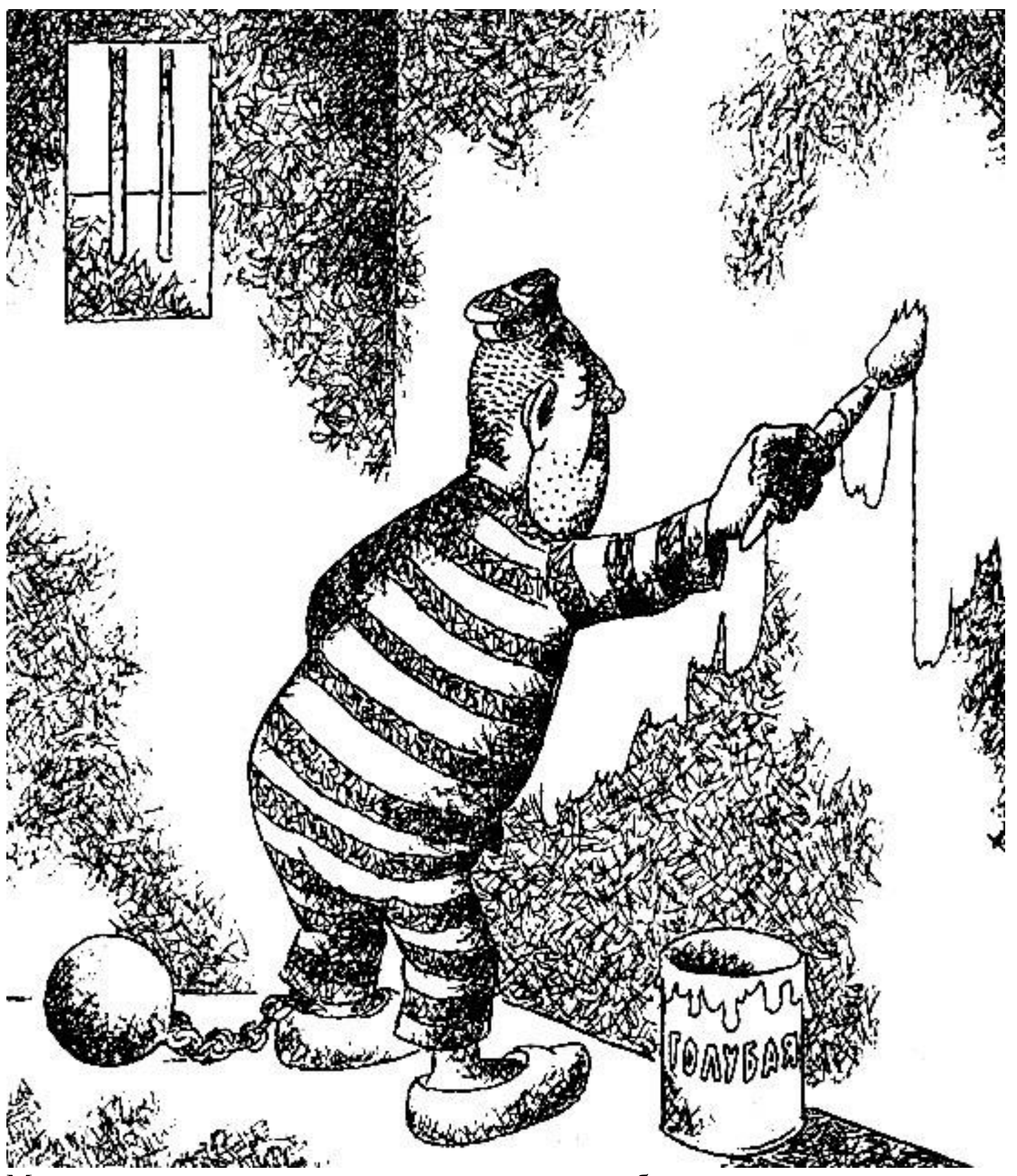
Уже упоминавшийся нами канадский ученый Г. Бубеник не только подтвердил наши данные о синтезе мелатонина в желудочно-кишечном тракте, но и провел серию тонких экспериментов, которые позволили ему впервые определить наличие мелатонина в сетчатке глаза. Эти данные представляют довольно большой интерес, потому что ритм образования мелатонина неодинаков ночью и днем и зависит от освещенности. Ночью и в условиях искусственной темноты его синтезируется гораздо больше, чем днем и на свету. Кроме того, оказывается, если в сетчатке мелатонин не вырабатывается, глаз не способен различать цвета. Работы Бубеника подтвердили наличие функциональных связей между сетчаткой глаза и эпифизом.

Это тем более значимо и интересно, если учесть, что аминокислота триптофан, служащая сырьем для образования серотонина и мелатонина, при расщеплении у насекомых образует полуфабрикаты для синтеза пигментов глаза. Кроме того, палеонтологические и сравнительно-биологические исследования доказали, что эпифиз аналогичен непарному теменному глазу, присутствующему и сейчас у некоторых круглоротых и пресмыкающихся. Ученые установили, что первоначально на ранних этапах эволюции теменные глаза появились тоже парой, как и обычные боковые. В дальнейшем по мере изменения условий существования и возникновения у млекопитающих более сложных движений, боковое расположение глаз становилось более удобным, и примитивные теменные глаза, оказавшись лишними, видоизменились. Один из них и превратился в эпифиз, который и поныне является обязательной частью организма высших млекопитающих и человека. Возможно, способность теменного глаза (то есть эпифиза) к синтезу триптофана, из которого в одном случае образуется мелатонин, а в другом пигменты зрения, лежит в основе происхождения, эволюции и функции эпифиза (в определенных случаях как органа свето- и цветоощущения, в других - как гормональной железы).

Неожиданное подтверждение роли мелатонина, вырабатываемого сетчаткой глаза, в формировании цветоощущения принесли исследования канадского ученого Г. Вохлфарта. Он установил, что цвет и освещение одинаково действуют как на зрячих, так и на слепых (!) людей. Красный цвет возбуждает, голубой успокаивает. Это действие проявляется у тех и других однотипными изменениями кровяного давления и частоты дыхания. В одной из школ в Эдмонтоне по просьбе Вохлфарта перекрасили стены из оранжевого в голубой цвет и заменили люминесцентное освещение обычными лампами накаливания. Спустя некоторое время и у зрячих, и у слепых учащихся кровяное давление снизилось на 17 процентов. Опыты на крысах показали, что электромагнитная энергия света через

мелатонин сетчатки глаза действует на синтез нейропептидов в головном мозге, усиливая выработку веществ, снижающих артериальное давление.

Исследования Вохлфарта уже повлекли за собой практические мероприятия: лондонский мост Блэк Фриар, печально знаменитый как "мост самоубийц", перекрасили в голубой цвет, в США в красный цвет окрашивают спортивные арены, автострады, интерьеры ресторанов, в голубой - стены помещений, в которых проходят политические митинги и дискуссии.



Мелатонин является универсальным регулятором биологических ритмов

Журнал "Ньюсуик" в 1985 году опубликовал интересную статью об эпифизе как о своеобразных биологических часах, пружиной которых служит чередование света и темноты. В ней рассказывается об исследованиях американских ученых. Так, Дж. Брейнард считает, что причиной воздействия света на психическое состояние является расстройство деятельности мелатонина. Брейнард и его коллеги из медицинского колледжа имени Т. Джефферсона в Филадельфии показали, что увеличение продукции мелатонина осенью и зимой, когда день намного короче ночи, вызывает у людей апатию,

легкую депрессию, упадок сил, снижение внимательности, замедление реакций. А. Леви рекомендует больным, страдающим депрессией, для уменьшения синтеза мелатонина проводить некоторое время по утрам при ярком свете. Н. Розенталь вылечивал депрессию, помещая больных на несколько часов утром и вечером перед лампами, свет которых по спектру близок к солнечному.

Мелатонин, по-видимому, действительно является универсальным регулятором биологических ритмов. Английские ученые создали лекарство на основе вещества, полученного из мелатонина, предотвращающее нарушения биоритмов, возникающие у 78 процентов летчиков и пассажиров при перелете через 3 часовых пояса из Нью-Йорка в Лондон. Это лекарство оказывает лечебный эффект и при уже происшедших нарушениях биоритмов.

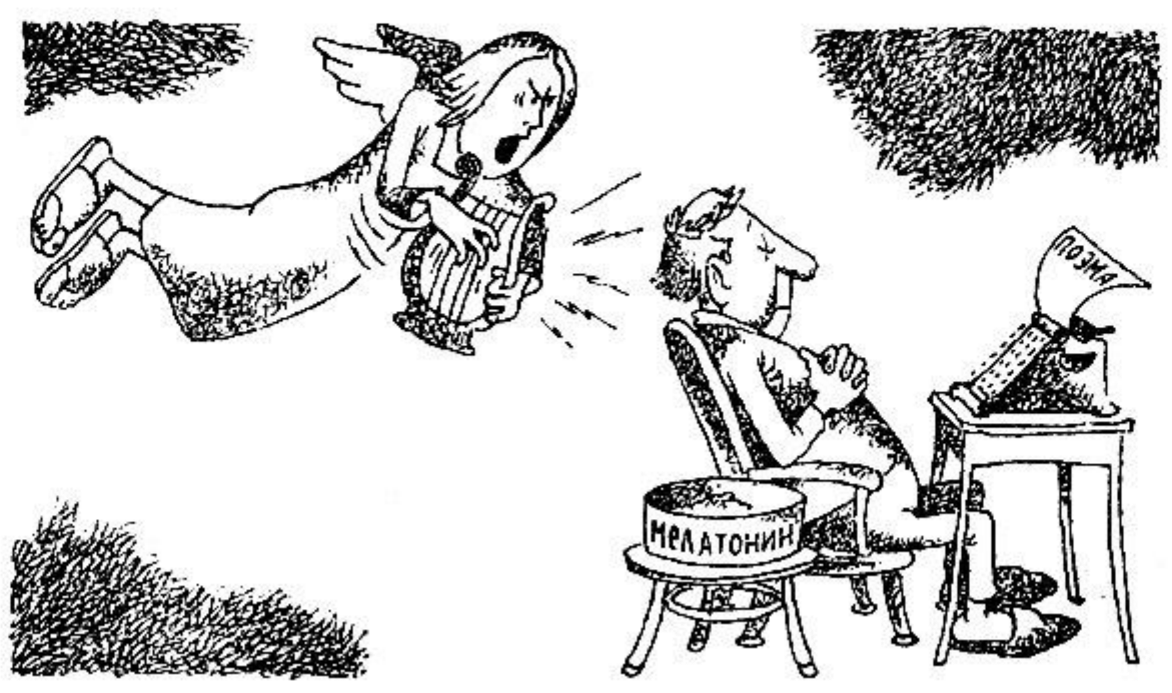
Мелатонин - гормон сна?!

Одним из частных нарушений суточного ритма является бессонница. Человек при этом испытывает не только тягостные неприятные субъективные ощущения. Наступает так называемый десинхроноз - тяжелое болезненное состояние, характеризующееся утомляемостью, нервозностью, сердцебиением и другими патологическими проявлениями. Поиски эффективных методов лечения нарушений сна и бодрствования продолжаются уже несколько веков. Различные способы базируются на разных теоретических подходах к выяснению природы сна - важнейшего биологического процесса (ведь из 60 лет жизни человек в среднем спит 20 лет, из них 5 лет проводит в сновидениях). Зачем нужен сон, в той или иной мере известно всем - для восстановления сил, отдыха организма. Подчеркнем - отдыха активного: во сне совершаются важные физиологические и психологические процессы. Создатель кибернетики Н. Винер писал: "...наилучший способ избавиться от тяжелого беспокойства или умственной путаницы - переспать их".

Существует немало теорий сна. В последние годы большое внимание ученых привлекает химическая теория. Ее сторонники считают, что наступление и продолжительность сна во многом зависят от выработки в головном мозге определенных "субстанций сна", обеспечивающих данный физиологический процесс. Действительно, существует достаточно много убедительных данных, свидетельствующих об этом. Так, из спинномозговой жидкости больных, страдающих нарколепсией - патологической сонливостью, экстрагировано вещество, вызывающее сон у животных. Экстракт мозга животных, находящихся в состоянии зимней спячки, при введении его кошкам и собакам вызывал у них сонное состояние. Швейцарский нейрофизиолог А. Монье в 1965 году провел эксперимент: он наладил перекрестное кровообращение у двух собак таким образом, что кровь от мозга одной оттекала в туловище другой и наоборот. У одной из собак вызывали сон электрическим раздражением определенных отделов мозга, и, хотя нервных связей между собаками не было, вторая тоже засыпала. Монье убедительно объяснял этот эффект переносом какого-то вещества, вызывающего сон.

Совсем недавно пристальный интерес специалистов стал вызывать так называемый "быстрый сон" - особый тип сна, занимающий у взрослого человека 20-22 процента от общего времени сна со средней продолжительностью одного цикла 70-90 минут. Фаза быстрого сна - период активной психоэмоциональной деятельности мозга. Ученые установили, что сновидения посещают человека только во время быстрого сна; при этом они, как правило, насыщены эмоциональной окраской. У творческих личностей во время быстрого сна могут наступать "озарения". Д. Менделеев во сне ясно увидел построение периодической таблицы элементов, Лафонтен во сне сочинил басню "Два голубя",

Вольтер - первый вариант "Генриады", А. Пушкин стихи "Пророк" и "Лицинию". А. Грибоедов во время сна составил план комедии "Горе от ума" и написал несколько сцен первого акта, Бетховен сочинил канон, а Шуман вскакивал по ночам и спешил записать мелодии, уверяя домашних, что ему их дали явившиеся во сне Шуберт и Мендельсон. Музыкальные образы "Снегурочки" приходили Н. Римскому-Корсакову во сне, спящему Вагнеру пригрезилась увертюра "Золотой Рейн", а Рафаэль во сне увидел образ своей знаменитой Мадонны. Эти примеры далеко не единичны.



Три западногерманских ученых, Л. Воллратх, П. Семм и Г. Гэммел, на добровольцах установили, что закапывание в нос нескольких капель 0,85-процентного раствора мелатонина вызывает глубокий сон длительностью 70-100 минут у 70 процентов людей

Быстрый сон к тому же характеризуется "вегетативной бурей" - у человека снижается тонус мышц, возникают подергивания конечностей, гримасы, быстрые движения глаз. Учащается дыхание и сердцебиение, повышается артериальное давление. Что же лежит в основе быстрого сна? Специалисты считают, что выработка неизвестного гипотетического вещества. Предпринимаются попытки идентифицировать это вещество, и в последние годы все большие и большие подозрения надают на мелатонин. Какие же улики имеются против него? Проведем настоящий юридический анализ.

Прежде всего главный вопрос: может ли мелатонин вызывать сон? Да, может. Три западногерманских ученых, Л. Воллратх, П. Семм и Г. Гэммел, на добровольцах установили, что закапывание в нос нескольких капель 0,85-процентного раствора мелатонина вызывает глубокий сон длительностью 70-100 минут у 70 процентов людей.

Вопрос второй: совпадает ли длительность фазы быстрого сна с фармакологическим действием мелатонина? Совпадает. Вспомним, быстрый сон продолжается 70-90 минут. Итак, основания для привлечения мелатонина к ответственности по делу о быстром сне имеются. Перейдем к дополнительным доказательствам. Быстрый сон, как правило, наступает три-четыре раза за ночь. Известно, что концентрация мелатонина в организме ночью резко возрастает, но она неодинакова, колеблется с тремя-четырьмя пиками в течение ночи. Кроме того, "вегетативная буря", характеризующая быстрый сон, может во многом объясняться физиологическим действием самого мелатонина и его основного предшественника - серотонина. Составные ее компоненты хорошо укладываются в

картину известного клиницистам "карциноидного синдрома", возникающего у больных при гиперсекреции этих гормонов.

Ну как тут уйти мелатонину от ответственности? Да еще в XIX веке немецкий невропатолог Г. Штрюмпель, не зная о существовании этого вещества, уже нашел против него косвенную улику: он наблюдал мальчика, который был слеп на один глаз. Закрывание зрячего глаза повергало его в сон (вспомните связь сетчатки с эпифизом и увеличение выработки мелатонина при отсутствии световых импульсов). Так что обвинительное заключение по данному делу для мелатонина вполне готово, правда, здесь не обошлось без курьеза.

В 1982 году в 126-м томе "Журнала канадской медицинской ассоциации" появилась статья известного физиолога из Осло О. Иверсена "Вольволон - недавно открытый пептидный гормон эпифиза". Не пересказывая содержания этой занимательной статьи (интересующийся читатель может найти ее русский перевод в журнале "Природа", 1983, № 4, с. 124), отметим только, что она полна тонкого остроумия и хорошо передает атмосферу запутанности поисков "гормонов сна", сложившуюся в этой области исследований. Иверсен недаром опубликовал ее в первоапрельском выпуске журнала, чтобы даже у самого неискушенного читателя не возникло сомнений в том, что это - шутка, розыгрыш, пародия. Однако произошел курьез, который, к сожалению, не свидетельствует о высокой научной зрелости референтов некоторых информационных изданий: в ряде реферативных журналов появились вполне серьезные (без всякой тени юмора), со ссылкой на работу Иверсена, сообщения о том, что наконец-то открыт специальный гормон сна - вольволон. Автору пришлось опровергать эту информацию, а его друзья и коллеги вместе с ним, надо полагать, провели немало веселых минут в обсуждении удавшейся первоапрельской шутки.

Опухоли и мелатоник: новые идеи

Являясь универсальным регулятором биологических ритмов, мелатонин, естественно, контролирует течение многих физиологических процессов. Однако наиболее интересной и, на наш взгляд, важной является его способность снижать скорость и уровень пролиферации клеток, то есть их деления, роста, развития и дифференцировки. В эксперименте было замечено, что мелатонин обладает антиопухолевым действием. В литературе имеются сообщения о снижении темпов роста опухолей под действием искусственной темноты, что связано с возрастанием продукции мелатонина в организме. Наши исследования показали, что на ранних стадиях развития опухолей концентрация мелатонина в сыворотке крови онкологических больных возрастает в 1,5-2 раза по сравнению с нормой, резко снижаясь при метастазировании опухолей. И. Левин установил также, что при раковых опухолях у больных изменяется уровень суточной экскреции мелатонина. Наряду с другими клиническими и лабораторными данными эти тесты могут служить дополнительным информативным признаком для своевременной диагностики опухолей.

Недавно была обнаружена еще одна неожиданная особенность злокачественных опухолей. Сотрудница Куйбышевского медицинского института имени Д. И. Ульянова Г. Дейнеко показала, что примерно одна треть раковых опухолей содержит клетки, синтезирующие различные биогенные амины и пептидные гормоны (в том числе и мелатонин) внутри новообразований. Как правило, опухоли, содержащие мелатонин, растут медленнее и клинически протекают более доброкачественно. Возможно, это проявление самозащиты организма от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса. Появились идеи "прицепить" к антителам против мелатонина цитостатические

антиопухолевые препараты с тем, чтобы при введении в организм они накапливались в опухолевых клетках и уничтожали их. Теоретически такие перспективы очень заманчивы. Будущее покажет возможность их реализации.

Но уже сейчас на основе изучения способности мелатонина блокировать рост опухолей ленинградские ученые В. Анисимов, В. Морозов и В. Хавинсон создали препарат из ткани эпифизов крупного рогатого скота - "эпифизан", который при испытании замедлял рост экспериментальных опухолей. Эти данные вызывают большой интерес у онкологов, так как благодаря им появляется возможность целенаправленной регуляции процессов клеточного деления и дифференцировки, нарушение которых лежит в основе опухолевого роста. Онкологический аспект изучения физиологической роли мелатонина - увлекательная и многообещающая область современных исследований.

Заманчивые перспективы

А теперь давайте помечтаем... Тем более что роль эпифиза до конца не разгадана. Есть еще одна (может быть, самая важная) его загадка. Связана она с гипоталамусом - центральным органом управления эндокринной системой. Ученые установили, что на протяжении жизни активность его нарастает (это генетически запрограммировано). По современным представлениям, процессы старения, возрастные серьезные сердечно-сосудистые расстройства, опухолевый рост и даже сама биологическая смерть - результат достижения гипоталамусом определенного порога своей активности. Известный советский патолог академик И. Давыдовский в одной из своих работ даже писал: "...в принципе каждый человек когда-либо должен был бы умереть от рака, однако просто не все доживают до своего рака". Математический анализ показал, что активность гипоталамуса могла бы достичь своих критических (губительных для организма) величин не к 70 и более годам, а гораздо раньше. Что же противодействует ей в организме? Где расположены часы, отсчитывающие, образно говоря, продолжительность человеческого существования? Высказывается предположение, что... в эпифизе. Да, именно в этом маленьком органе... Биохимики показали, что в нем синтезируется новый гормон, названный антигипоталамическим фактором. Существование этого вещества подтверждают и косвенные данные: у детей, в эпифизах которых есть опухоли, разрушающие истинные клетки этой железы и замещающие их опухолевыми, что ведет к уменьшению функциональной активности эпифиза, происходит преждевременное старение.

Так давайте же помечтаем о том, чтобы ученые смогли выделить антигипоталамический фактор в чистом виде и синтезировать его. Профессор А. Хелимский в связи с этим справедливо пишет, что "в умелых руках эндокринолога он может оказаться одним из самых мощных средств воздействия на грозных врагов человечества! гипертонию, старость, рак, смерть".

...Вот вам и "еловая шишка". Недаром говорят, мал, да удал. Нам кажется, что почти фантастическая история разгадки эпифиза не закончена. Поиски продолжаются...

На этом можно было поставить точку, но как будто чувствуя, что эпифиз, подобно знаменитому лунному камню будет своим сиянием постоянно приковывать внимание исследователей, заставляя их идти все дальше и дальше в познании его тайн, мы поставили многоточие. Почта, пришедшая на следующий день после написания этой главы, подтвердила наше предчувствие. В пакете с марками и штемпелями США лежали проспекты нового международного журнала "Исследования эпифиза" и ежегодных сборников под таким же названием.

Главный редактор изданий профессор Рассел Рейтер из Научного центра по изучению здоровья в университете штата Техас - авторитетный специалист в этой области, сообщая о создании журнала, писал, что предпосылкой является растущий в последние годы интерес к эпифизу и той огромной роли, которую он играет в жизни живых существ. Действительно, перечень имен авторов и членов редколлегии, а также названий работ показывает, насколько велико внимание ученых к маленькой железе.

Будут ли разгаданы все тайны "еловой шишки"? И сколько их вообще? Хочется надеяться, что у этой истории наступит счастливый конец, тайное станет явным, а "диспетчер жизни" с помощью познавших его людей будет успешно осуществлять сложную функцию главного регулятора биологических ритмов.

Эндокринология стресса



Эндокринология стресса

Кленовый лист - символ Канады. Клены встречают вас на улицах и площадях, бульварах и скверах, парках и чемоданных бирках в аэропортах, на государственном флаге, почтовых открытках и официальных бумагах. Ранней весной нежно-зеленая, в разгар лета более сдержанная, кленовая листва осенью буйно расцвечивается от буро-зеленых до красных и бордовых тонов.

По длинной кленовой аллее ранним утром идет немолодой человек. Он идет к своему детищу. Оба имеют прямое отношение к науке. Оба известны не только в ученом мире, но и среди весьма далеких от науки людей. Это бывает лишь тогда, когда сделанное вышло далеко за рамки узкой специальности. В данном случае так и произошло.

Каждое утро задолго до начала рабочего дня выдающийся патолог XX века, нобелевский лауреат профессор Ганс Селье идет по кленовой аллее в один из самых известных институтов мира - созданный им Институт экспериментальной медицины и хирургии в Монреале, который ученые разных стран, да и сами канадцы называют "Институтом стресса". Институт стресса - Мекка патологии. Сюда приезжают специалисты со всех концов света поработать, обменяться мнениями, услышать о результатах исследований своих коллег, побывать в знаменитой научной библиотеке, увидеть Ганса Селье...

Научное наследие Селье трудно сопоставимо с чем-то известным, теория стресса до сих пор остается одним из выдающихся и непреходящих открытий современной биологии и медицины. Эта концепция положила начало новому огромному направлению исследований по изучению механизмов адаптации. Школа Селье не знает государственных границ, его ученики, последователи и единомышленники успешно работают во всех странах мира.

Рассказ о жизни и творчестве Селье - тема отдельной специальной книги, но, поскольку в основе стресса лежат гормональные механизмы, имеющие далеко идущие последствия, мы не можем не посвятить этой проблеме несколько страниц нашего рассказа.

Открытие Ганса Селье

Издавна клинические лекции в медицинских вузах сопровождаются демонстрацией больных. Практика - лучший учитель. Так было заведено и в Немецком унверститете в Праге на лекциях по внутренним болезням, которые в 1925 году слушал 18-летний студент-медик Ганс Селье. Профессор, читавший лекции, демонстрировал больных различными заболеваниями и при этом отмечал у каждого бледность кожных покровов, жалобы на боли в суставах, потерю аппетита, веса, желудочно-кишечные расстройства и т. п. Молодого Селье заинтересовало - почему у разных больных, страдающих совершенно непохожими заболеваниями, присутствуют признаки, неспецифические для какой-либо конкретной патологии, но не встречающиеся у здоровых, а значит, свидетельствующие о нарушении здоровья.

Маститый профессор, которому Селье задал этот вопрос, ответил просто: "Не стоит обращать внимания на подобные мелочи". Типичный пример того, что, видимо, во все времена существуют ученые, считающие, что легче снять вопрос как несущественный, чем попытаться ответить на него. Однако впечатления молодости особенно ярки, и мысль о том, как совершенно различные болезнетворные агенты вызывают сходные неспецифические нарушения, не покидала будущего великого патолога. Но только через 10 лет, в 1935 году, Селье смог приступить к выяснению этого вопроса.

Были поставлены многочисленные опыты на различных животных. В качестве повреждающих факторов использовались различные токсические вещества (формалин, ксилол и т. п.), взвеси микробов, воздействие физических факторов. Первоначальная реакция была однотипной - у животных на вскрытии обнаружилась триада признаков: гипертрофия (увеличение) коры надпочечников, атрофические изменения в иммунокомпетентных органах (тимусе и лимфатических узлах), язвы желудочно-кишечного тракта. Постоянство возникновения таких явлений было удивительным. Это состояние Селье назвал "стрессом", подразумевая под ним, как он сам писал, "напряжение в организме, возникшее под воздействием чужеродного фактора (стрессора)". Позднее в его лаборатории было установлено, что на определенном этапе стресс может быть обратимым, и тогда он отражает наступившую адаптацию (приспособление) организма к действию стрессора. Поэтому Селье решил изменить название "стресс" на термин "общий или генерализованный адаптационный синдром" (ГАС). Что же лежит в основе ГАС?

Селье со своими сотрудниками удалось выяснить этот вопрос. Оказалось, что стрессор усиливает выработку в гипоталамусе фактора, способствующего высвобождению адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе. АКТГ, в свою очередь, как видно из его названия, стимулирует секрецию кортикоидных гормонов клетками коры надпочечников, которые гипертрофируются и становятся значительно более функционально активными, чем в норме. Гиперсекреция кортикостероидов приводит к резкому уменьшению тимуса, лимфатических узлов и провоцирует развитие острых язв желудка и кишечника.

Это открытие Селье, дальнейшему развитию которого он посвятил всю свою жизнь, оказало революционизирующее влияние на современную биологию и медицину. Впервые было установлено, что в основе различных патологических и адаптационных процессов лежат единые физиологические эндокринные механизмы. Открылись заманчивые перспективы разработки новых способов диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний. Плодотворное развитие учения Селье привело к познанию механизмов воспаления и успешной борьбы с ним введением в организм кортикостероидных гормонов. Это определило значительное снижение смертности от ревматизма и других тяжелых заболеваний. Углубленное изучение биохимических процессов, возникающих при стрессе, привело к открытию так называемых некоронарогенных некрозов миокарда. Оказалось, что инфаркты могут возникать не только при сужении коронарных артерий из-за атеросклероза, но и вследствие прямого некротизирующего действия на мышцу сердца повышенных доз адреналина и норадреналина, уровень которых значительно повышается при воздействии любых стрессоров (дая^е психоэмоционального характера, например при волнении, страхе и т. п.).

В настоящее время концепция Селье о генерализованном адаптационном синдроме (или о стрессе, это название более употребимо в научно-популярной литературе) распространилась на все области медицины. Появились важные данные, которые нельзя не учитывать, о роли стресса в возникновении и развитии рака, психических нарушений, половых расстройств и других жизненно важных процессов.

Основные мишени стресса - сердце, мозг, желудочно-кишечный тракт. Западногерманские ученые под руководством Р. Ланга обнаружили эндорфины в сердечной мышце морских свинок. Экспериментальное подведение к сердцу синтезированных опиоидов урежало и ослабляло сокращения сердца, то есть способствовало отдыху этого "вечного мотора". Вспомните, что опиоиды, снижая болевую чувствительность, защищают тем самым и мозг от стресса. Они же способствуют заживлению язв желудочно-кишечного тракта.

Профессор А. Вейн из 1-го Московского медицинского института имени И. М. Сеченова считает, что опиоиды - своеобразный щит организма при стрессах любого вида.

Недавно появились убедительные сообщения о том, что стрессорные нарушения могут приводить к значительно более тяжелым последствиям, чем мог предположить Селье. На 38-й Международной конференции "Эмоции и поведение: системный подход", специально посвященной эмоциональному стрессу, которая проходила в Москве в 1984 году, большой интерес вызвал доклад лондонского психиатра и психолога профессора Г. Айзенка - автора всемирно известной теории об экстра- и интравертах. Эмоционально неустойчивые, мнительные, раздражительные, самоуглубленные интраверты реже страдают опухолевыми заболеваниями, чем более спокойные, общительные экстраверты. Удивительно! Казалось бы, по логике вещей все должно быть наоборот, если стресс "мостит дорогу опухолям". Но опять же, у психических больных со стойким возбуждением и у невротиков, более подверженных, чем нормальные люди, сердечно-сосудистым заболеваниям психо-эмоциональной природы, рак встречается реже, чем у уравновешенных людей.

Такое противоречие еще ждет своего решения. До конца здесь не все ясно. Возможно, что в механизмах этого явления задействованы и серотонин с мелатонином, уровень которых, как мы помним, существенно меняется при изменениях эмоционального статуса. Сам Г. Айзенк считает, что ключ к разгадке феномена лежит в различии стрессорных ситуаций, которые переживают экстра- и интраверты.

Первые в силу особенностей своего характера подвержены только острым стрессам, которые периодически возникают и, естественно, сопровождаются пусть кратковременным, но резким изменением функциональной активности различных эндокринных клеток, которое создает благоприятную почву для нарушений клеточного деления, лежащего в основе злокачественного роста. Кроме того, дисфункция гормональной системы, возникающая при острых стрессах, как показали исследования американского профессора Н. Миллера, влечет за собой уменьшение образования определенных типов лимфоцитов, вырабатывающих антитела, препятствующие возникновению опухолей.

Интраверты, наоборот, не переживают острых стрессов. Они, как бы находятся постоянно в хроническом стрессе. У них сглаживаются изменения выработки гормонов. Наступает адаптация организма, иммунная система тоже "привыкает" к сложившейся ситуации, то есть, по существу, происходит своеобразная тренированность организма, который приобретает навыки противораковой борьбы.

Т. Кокс и К. Мэккей в статье, посвященной психологическим факторам и психофизиологическим механизмам в возникновении рака, приводят перечень следующих причин, способствующих развитию опухолей. Канцерофобия (боязнь заболеть раком), неверие в возможность излечения, истерия и меланхолия, фригидность (безразличие женщин к половой жизни), семейные конфликты, потеря близких родственников, подавление эмоций гнева и враждебности, сексуальных и материнских инстинктов, нарушения половой жизни, ослабление эмоциональных реакций, различные другие проявления психического стресса.

Авторы считают, что повышение уровня АКТГ при стрессе приводит к усиленному выделению из организма витамина А, что способствует возникновению рака. Такая точка зрения основана на результатах экспериментальных работ, в которых развитие рака легких предотвращалось введением в организм витамина А. Конечно, во многом эти

суждения гипотетичны, данные, положенные в их основу, не следует преувеличивать, но и пренебрегать ими, как это бывает у некоторых онкологов, тоже не стоит. Эмоциональный стресс еще таит в себе много загадок, решение которых может положительно сказаться на результатах лечения многих заболеваний, в том числе и опухолевых.

Стрессорные воздействия отрицательным образом сказываются и на половой жизни человека и животных. Уменьшение рождаемости в развитых странах тревожит социологов, психологов, демографов, врачей, политиков. Ученые считают, что стресс снижает у животных и человека желание заниматься брачной деятельностью и лежит в основе одной из причин вымирания определенных групп животных. В нормальной популяции стресс также вредит животному, заставляя его игнорировать продолжение рода. Механизм подобного отчуждения интересно объясняет Д. Адамс из США: стресс действительно устраняет из арсенала взаимоотношений животных половое поведение, а также другие действия, необходимые для продолжения рода (поиск брачных партнеров, предсвадебные турниры, заботу о потомстве и т. п.). Однако таким образом хронический стресс не вредит, а наоборот, облегчает участь зверя, переживающего конфликт, помогает ему выжить, пусть безынициативным, малоподвижным и бесплодным. Так эволюция позаботилась и о том, чтобы у стрессированного животного не было потомства. Можно представить, каким бы оно было, учитывая, что стресс вызывает повреждения хромосом.

Адаме объясняет подобное состояние характерными для стресса "гормональными ножницами" - резким падением уровня половых гормонов и увеличением содержания в крови кортикостероидов - важнейших "стрессорных" гормонов надпочечника.

Примеров влияния стресса на функции различных органов, биологические и социальные проявления жизнедеятельности можно привести множество. При этом во всех случаях будет очевидной роль гормональных нарушений в реализации патологических стрессорных реакций. Установленная Селье ось гипофиз - надпочечники (АКТГ - кортикостероиды) дополняется все новыми и новыми ответвлениями, такими, как эндогенные оппиаты, субстанция Р, серотонин, мелатонин, другие гормоны.

В сложный, разнообразный XX век с его характерными стрессорными факторами: информационным бумом, технократией, усложнением человеческих взаимоотношений, угрозой ядерной войны и т. д., концепция стресса приобретает все большую и большую актуальность. Усилия ученых в борьбе с неблагоприятными воздействиями на организм человека не безрезультатны. Немалая роль в этом принадлежит и эндокринологам.

Серотонин: самоубийство или жизнь в розовом цвете

По данным Всемирной организации здравоохранения, процессы урбанизации неуклонно ведут к росту психических заболеваний. Среди них одно из первых мест занимает маниакально-депрессивный психоз, при котором периоды глубокой депрессии чередуются с периодами возбуждения, необузданной радости и возвышенного настроения. Кроме официально зарегистрированных больных, немало людей в той или иной степени страдают меланхолией. Да и каждому из нас в различные периоды своей жизни приходилось испытывать и чувство разочарования, утраты надежд, и ощущение подъема духовных и физических сил.

Что же лежит в основе изменения психоэмоционального состояния? Раньше считали, что эти процессы в основном регулируются уровнем секреции норадреналина клетками мозгового вещества надпочечников. Действительно, чем выше концентрация норадреналина в организме, тем человек более склонен к отрицательным эмоциям.

Возможно, что слезы - уловка природы для быстрого снятия этих состояний путем выведения избытка катехол аминов. Биохимический анализ слез, спровоцированных различными ситуациями, проведенный американским физиологом У. Фреем, показал, что "эмоциональные" слезы содержат гораздо больше адреналина и норадреналина, чем слезы, возникающие при чистке лука. Психотерапевты в драматических ситуациях советуют плакать! Известный американский психолог Т. Леккер из Центра стрессологического контроля в одной из работ писал: "Если бог дал человеку слезы, они должны быть выплаканы".



Чем выше концентрация норадреналина в организме, тем человек более склонен к отрицательным эмоциям

В последние годы были получены убедительные доказательства того, что не столько норадреналин, сколько серотонин имеет прямое отношение к депрессии. Кроме прямых нейрофизиологических доказательств этого факта, существуют и косвенные подтверждения.

Оказалось, например, что у больных гипертонической болезнью, длительно лечившихся резерпином для снижения артериального давления, нередко возникали психические депрессии. Механизм действия резерпина основан на усилении выброса серотонина в кровь из клеточных источников его синтеза в организме. При этом концентрация данного гормона в сыворотке крови, естественно, возрастает, что влечет за собой снижение кровянного давления (в силу присущего ему биологического свойства) и... способствует возникновению депрессии.

В механизме депрессии большую роль играет нарушение распределения серотонина. Дефицит данного гормона в ткани мозга (именно в мозге) даже при достаточно высоком его общем уровне является патогенетическим фактором развития депрессии. Повышение концентрации серотонина в центральной нервной системе (опять же независимо от общего содержания гормона в организме) влечет за собой эмоциональный подъем. Эти данные прежде всего убедительно свидетельствуют о большом значении гормонов в местной регуляции биологических процессов, показывают важность определения содержания тех или иных биологически активных веществ в конкретном органе или ткани, а не только в общем кровотоке.

Современные методы медицинского обследования позволяют врачу получить маленький кусочек ткани практически из любого органа, не нанося никакого вреда пациенту. Открываются перспективы гистохимического определения содержания гормонов и других жизненно важных продуктов обмена в непосредственно интересующих клинициста объектах.

Следует подчеркнуть, что, обсуждая возможную роль серотонина в механизмах развития психических расстройств (что, кстати, правомерно и для других гормонов и заболеваний), мы имеем в виду чрезвычайно ничтожные количества вещества. "Пятью миллионными долями грамма серотонина больше или меньше - и самоубийство или жизнь в розовом цвете" - так охарактеризовал роль гормона во время беседы с корреспондентом журнала "Пуэн" профессор М. Гамон, возглавляющий исследования по этой проблеме в Институте национального здравоохранения Франции.

...Итак, химическим регулятором эмоций является серотонин. А откуда к нему поступает команда изменить свою концентрацию и тем самым определить и характер, и степень выраженности психологической реакции? Выяснение этого вопроса в последние годы привело (уже в который раз) к удивительным неожиданностям, о существовании которых ранее никто и не предполагал.

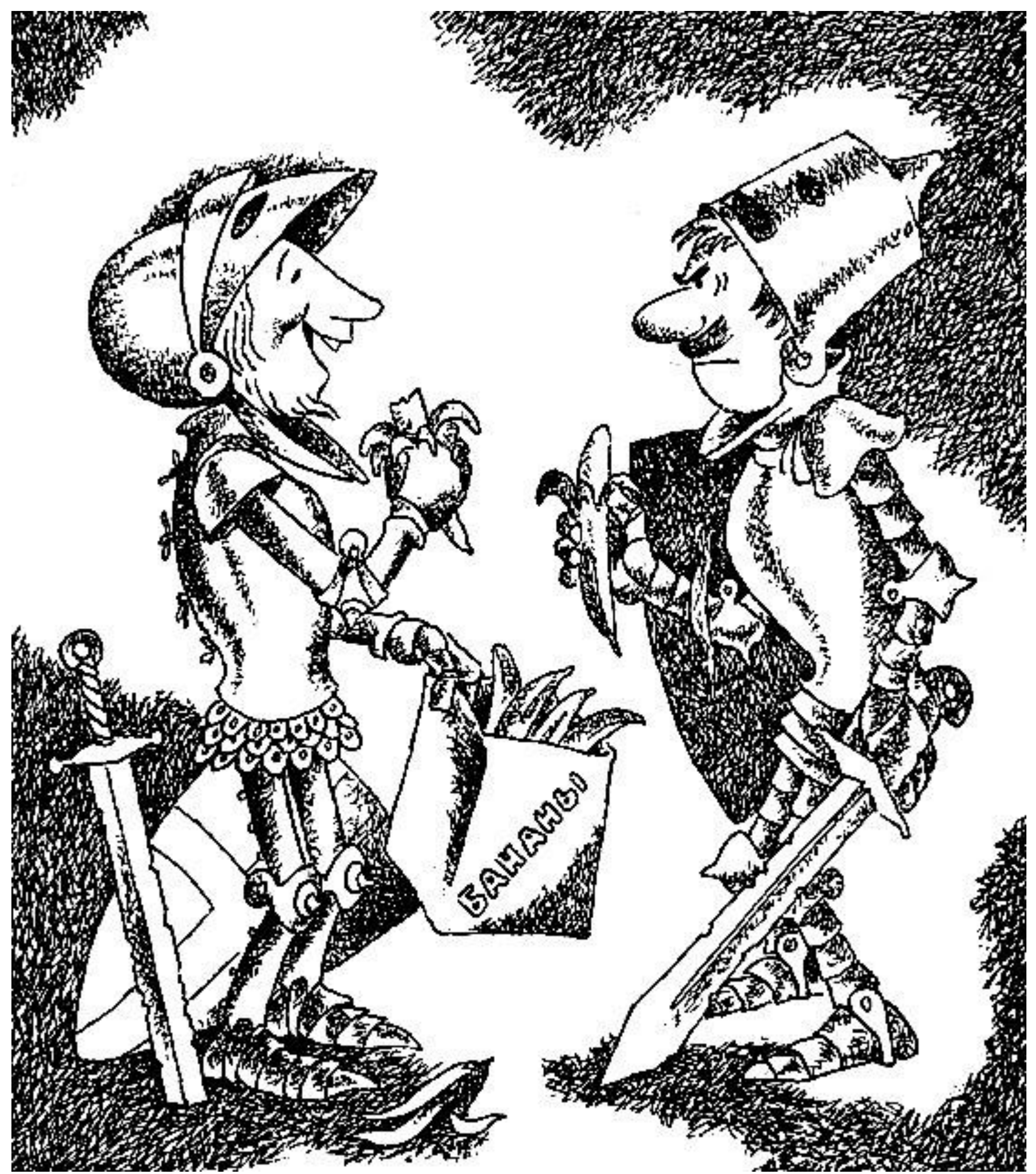
Командные пункты

Казалось бы, простой вопрос: зачем человеку и животным нужны обонятельные луковицы - особые образования в передней части мозга? Такой же простой ответ - чтобы различать запахи. Возникает следующий вопрос: а зачем живому существу различать запахи? Следует ответ - чтобы определять свое поведение. Правильно? Да, несомненно. Запахи имеют большое значение в формировании поведенческих реакций. Особенно это заметно у грызунов. У них в контактах друг с другом и иными животными запахи играют наверняка не меньшую роль, чем словесное общение у людей. Свидетельство тому - опыт, описываемый в учебниках по физиологии: если нанести несколько капель кадаверина - вещества, выделяющегося при разложении крысиных трупов, на дощечку и подкинуть ее в клетку с крысами, животные тут же начнут тщательно закапывать этот предмет, как поступают с умершими собратьями. Отсюда, надо полагать, следует, что если животных лишить обонятельных луковиц, они не будут знать, как себя вести, что делать, перестанут есть и умрут?

Решили провести опыт и получили... парадоксальные результаты. Крысы исправно поедали корм (возмещая утерю обоняния зрением), росли "как на дрожжах", но при этом становились чрезвычайно агрессивными. Если в клетку к таким крысам запустить мышь или любое мелкое животное, крыса убивает его, причем убивает не обычно, а, как описывал один экспериментатор, находясь как бы в экстазе, в состоянии какого-то одурманивания, набрасываясь на жертву в слепой ярости, неумело, неловко, с диким визгом. Нормальные крысы совершенно хладнокровно реагируют на мышей, они их обнюхивают и отходят в сторону.

Крысы с удаленными обонятельными луковицами становятся эмоционально несдержанными, они бросаются на любой предмет, попавший в клетку, пытаются укусить экспериментатора, когда он берет их в руки, в ответ на внезапный громкий стук у них значительно сильнее, чем у нормальных, ускоряется сердцебиение, а в моче определяются повышенные количества катехоламинов, как при возникновении стресса.

Анализируя подобные многочисленные факты, ученые пришли к выводу, что обонятельные луковицы контролируют интенсивность эмоциональных реакций. Строение обонятельных луковиц сложное, помимо обонятельных нейронов, в них много так называемых звездчатых нервных клеток, которым принадлежат в коре мозга самые сложные функции, связанные с творческой деятельностью Английский ученый У. ле Грос Кларк, известный своими работами по функции мозга, справедливо отметил, что обонятельные луковицы - это "выдвинутая на периферию часть полушарий головного мозга".



Анализируя подобные многочисленные факты, ученые пришли к выводу, что обонятельные луковицы контролируют интенсивность эмоциональных реакций

Так вот оказалось, что именно обонятельные луковицы являются центрами управления содержанием серотонина в ткани мозга. Их удаление вызывает резкое уменьшение серотонина в мозговой ткани. Параллельно с этим исследователи обнаружили, что у больных депрессиями, покончивших жизнь самоубийством, содержание серотонина в мозге значительно ниже, чем у людей, умерших при других обстоятельствах. Кроме того, известное антидепрессантное вещество - имипрамин, повышающее уровень серотонина в

мозге, совершенно снимает у крыс с удаленными обонятельными луковицами желание убивать мышей, превращая их из убийц в миролюбивых животных.

Вот и задумаешься после этого о взаимосвязях случайного и закономерного, интуиции, человеческого эмпирического опыта и знания! В африканских племенах, которые известны своим миролюбивым характером, банан считается символом доброжелательности и сердечности. Традиция, возникшая несколько веков назад, оказывается, имеет под собой реальную основу: бананы отличаются очень высоким содержанием серотонина...

Неожиданное пророчество Шекспира

Эмоции отражают состояние души. Боль - состояние организма. Горькие эмоции влекут за собой боль, а боль всегда проявляется в эмоциях. Мы только что говорили о том, что природа позаботилась о регуляторах эмоций. Неужели, заложив в организме формирование болевых ощущений, природа не создала "контролеров", регулирующих степень выраженности их проявления? Оказывается, создала. Последние открытия нейрофизиологов показали: прямое отношение к боли имеют две группы пептидов - вещество Р и эндорфины.

Вещество Р известно сравнительно давно. Его открыли в 1931 году американские ученые У. Эйлер и Дж. Гаддум. Свое название (которое не отражает никаких биологических свойств этого пептида) оно получило от английского слова "power" - порошок. А вот эндорфины были названы так из-за своего действия - ЭНДогенные мОРФИНЫ.

Если вещество Р является медиатором и модулятором боли, то эндорфины - эти наркотики внутри нас - боль притупляют. Чем больше вещества Р, тем боль сильнее, чем больше эндорфинов, тем боль слабее.

Честь открытия эндорфинов принадлежит американцу Э. Дж. Симону из Нью-Йоркского университета и ученому из Абердина в Шотландии Дж. Костерлицу. Первый показал, что в головном мозге некоторые нервные клетки имеют специфические рецепторы, с которыми соединяется морфий, а второй, узнав об открытии Симона, решил, что вряд ли это случайная находка. По всей видимости, рецепторы должны быть предназначены для восприятия собственного морфия, секретируемого организмом, и его следует искать. Работы группы Костерлица завершились успехом: были открыты эндорфины. Позже установили, что имеются вещества, подобные эндорфинам, но с меньшим молекулярным весом. Их назвали энкефалинами (encephalos - мозг), а общее название тем и другим дали - эндогенные оппиаты.

В медицинской науке вокруг эндогенных оппиатов поднялся настоящий ажиотаж. Противоболевая эффективность эндорфинов выше, чем у морфия. В отличие от него они, синтезируясь в организме, не дают побочных эффектов и не вызывают привыкания. Проблема медицинская (избавление от боли) переросла в проблему социальную. Появилась реальная возможность, научившись управлять уровнем эндорфинов, избавиться от применения морфия и других наркотиков, прекратить их выпуск, и тем самым успешно бороться с наркоманией.

Фармакологи, представители других областей биологии и медицины устремили свои поиски в этом направлении. Сегодня уже достигнуты большие успехи: достаточно подробно изучены места синтеза эндогенных оппиатов (оказалось, что, помимо нервных клеток, они вырабатываются в некоторых клетках АПУД-системы желудка,

поджелудочной железы и других органов), их функциональные свойства, синтезированы вещества, способные регулировать их секрецию. Последнее обстоятельство считается особенно важным. Оно находит уже клиническое применение. В литературе появились сообщения об успешно проведенных небольших операциях, при которых для обезболивания использовали не наркоз общепринятыми средствами, а препараты, усиливающие синтез эндорфинов в организме человека.

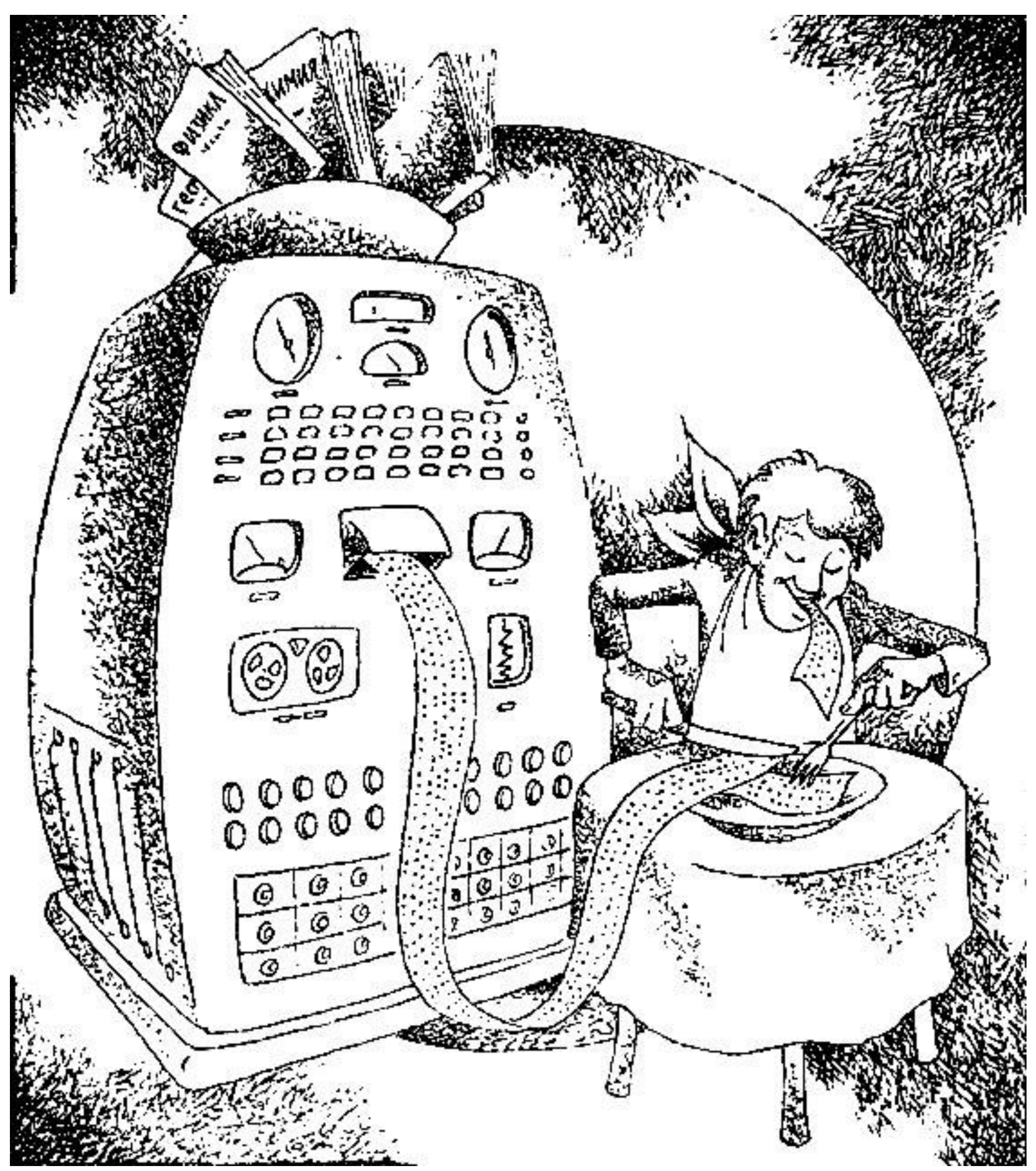
Поиски продолжаются... "Открытие эндорфинов, - пишут в парижском журнале "Пуэн" И. Баррер и Ф. Жирон, - без сомнения, означает открытие нового пути к заветной цели - к идеальному обезболиванию".

Эндорфины, являясь "родными" для организма наркотическими веществами, играют немалую роль и в формировании вредных привычек. Оказалось, что выкуренная сигарета способствует кратковременному выбросу эндорфинов в кровь, что, естественно, влечет за собой чувство расслабления, комфорта, успокоения. Ученые сейчас вплотную заняты вопросом: какой компонент табачного дыма является "пусковым фактором" выброса эндорфинов. Установив и исключив это вещество из табака, можно ожидать отсутствия описанного эффекта выкуренной сигареты, что может привести к снижению потребления папирос и сигарет. Табачный дым - источник многих бед для организма. Шведский врач М. Симмонс подсчитал, что за год курящие шведы поглощают с сигаретным дымом около 108 тонн смол. Этого количества достаточно для асфальтирования 800 квадратных метров шоссе. Профессор Т. Клец вывел уравнение риска: вред от 100 выкуренных сигарет равен тому, который организм человека получает в результате года работы с токсическими веществами или от вождения автомобиля без остановок на расстояние 6 тысяч километров.

Интересные данные получены и об участии эндорфинов в формировании пристрастия к алкоголю. Специальными приемами у животных (крыс, кроликов) можно создать влечение к алкоголю. Такие животные постоянно стремятся к приему спирта, в организме у них возникают соответствующие биологические перестройки. Эксперименты показали, что в мозге крыс-алкоголиков содержится меньше эндорфинов, чем у животных-трезвенников. Если им вводить искусственно синтезированные эндорфины, они начинают "пьянствовать" меньше, чем контрольные животные. Дефицит эндорфинов, конечно, не единственная причина алкоголизма, хотя и важная составная часть механизма этого тяжелого патологического процесса. В Академии медицинских наук СССР создана специальная научная программа "Физиологически активные пептиды", которую возглавляет академик АМН СССР С. Дебов. В рамках этой программы разрабатываются пути поиска эффективных средств лечения алкоголизма на основе использования эндогенных оппиатов.

Поистине пророческими оказались слова В. Шекспира: "Лекарство наше в нас самих лежит".

Реальность фантазии Свифта



Реальность фантазии Свифта

Джонатан Свифт, наверное, даже не мог подозревать, что в своей книге "Приключения Гулливера" он замечательным образом предвосхитит эксперименты, которые даже сейчас, в конце XX века, с его невиданным научно-техническим прогрессом, кажутся фантастическими. Вспомним эпизод посещения Гулливером академии в Лагадо, где гостеприимные хозяева продемонстрировали гостю новый метод введения информации в человеческий мозг. Он состоял в скармливании школьникам специально подготовленных тетрадей с конспектами. Правда, опыт не всегда, по их словам, удавался, потому что ученики умудрялись выплевывать "знания". Но авторы данного способа были полны оптимизма, считая, что единственной проблемой является изготовление из этих тетрадок особых пилюль памяти.

Каждый из нас с интересом читал страницы увлекательной книги, но не мог даже думать о том, что создание "пилюль памяти" превратится из веселой выдумки в реальность наших дней. Только вместо крошечных страниц убористого текста в них надо будет вводить химические вещества, опять же пептиды - небольшие молекулы, которые могут творить

чудеса - облегчать запоминание, стимулировать обучение и даже переносить конкретные навыки.

История открытия этих пептидов сложна и удивительна. Она полна противоречий и сомнений, периодов триумфа и разочарований. Она сплотила многих исследователей в усилиях по обнаружению "чудесных молекул" и, наверное, не меньшее количество ученых поссорила между собой.

Шутки - дело серьезное

В начале 60-х годов многие иностранные журналы сообщили о "сенсации века" - канадский нейрофизиолог М. Мак Коннел установил факт переноса поведенческих навыков от обученных к необученным животным с помощью экстрактов мозговой ткани. Объектом исследования Мак Коннела явились ресничные черви - планарии. Именно на них он со своими сотрудниками решил проверить гипотезы, высказанные одновременно (но независимо друг от друга) в 1948-1950 годах французом А. Монне, австрийцем Г. фон Фоэсетром, американцами А. Катцем и В. Хальстедом о том, что следы прошлого опыта животного кодируются в его макромолекулах.

Мак Коннел остановил свой выбор на планариях не случайно. Эти черви успешно поддаются выработке условных рефлексов, быстро регенерируют при перерезке и обладают тесными связями между клетками их пищеварительного тракта (способными к включению нерасщепленных гипотетических информационных молекул) и нейронами.

Черви, плавающие в маленьких бассейнах, подвергались воздействию периодических вспышек света с последующими ударами тока. Под действием тока черви сокращались. Вскоре вырабатывался условный рефлекс - планарии начинали сокращаться без ударов тока только в ответ на вспышки света. Учеба закончилась. "Грамотных" планарий разрезали пополам, и оказалось, что после регенерации обеих половин животных их обучение описанному условному рефлексу происходило в три раза быстрее, чем обучение новичков. Еще более удивительны результаты экспериментов, в которых "ученых" червей измельчали и скармливали необученным. "Полакомившись", планарии-каннибалы приобретали условный рефлекс съеденных ими сородичей.

Не успели специалисты разных стран, ошеломленные сообщением Мак Коннела, взяться за дальнейшее развитие исследований по изучению механизмов "переноса памяти", как их постигло разочарование: воспроизведение результатов описанных опытов достигалось далеко не всегда, а сам Мак Коннел (неизвестно по каким причинам) заявил, что его статья была первоапрельской шуткой!

Однако не все ученые доверчивы, шутить тоже можно по-разному, и если вспомнить народную мудрость, свидетельствующую о том, что "в каждой шутке есть доля правды", то в нашем случае, как вы сейчас убедитесь, эта доля достаточно велика.

Московский физиолог О. Крылов провел следующий опыт. Три ветви крестообразного бассейна-лабиринта были затемнены, а одна оставалась светлой. Планарим, в силу их природных особенностей, облюбовали темные отсеки, но, получая там удары током, они, естественно, пытались скрыться от последующих ударов в светлом отсеке. Постепенно они "поняли", что лучше находиться при неприятном свете, чем подвергаться ударам тока. Повторив процедуру Мак Коннела, О. Крылов установил передачу навыка обученных червей необученным.

Теперь уже было не до шуток. Данные подтвердились. Объяснение этим фактам напрашивалось такое: в процессе обучения в нервных клетках накапливалось какое-то вещество, которое "запоминало" навык и переносило его другому животному.

Круг ученых, занимавшихся поиском химических факторов памяти, ширился с каждым годом. От планарий решили перейти к более высоким по своей организации живым существам, например, к золотым рыбкам...

Сказки и действительность

В пушкинской сказке рыбка-волшебница, одаривавшая старика всем, что он пожелает, в конце концов рассердилась и оставила его ни с чем. В нашем рассказе - наоборот, золотые рыбки выполняли любые желания экспериментаторов: они плавали вверх животом, подплывали к любимой красной и нелюбимой зеленой кормушкам, учились различать запахи хинина, глюкозы и уксусной кислоты с предпочтением какого-то из них. И все эти приобретенные навыки переносились с экстрактами мозговой ткани обученных животных к необученным. Наступила эра триумфа! В 1965 году сразу четыре группы исследователей из США, Дании и ЧССР сообщили, что внутрибрюшинное введение крысам и мышам мозговых экстрактов, взятых от обученных животных, значительно облегчало и ускоряло выработку тех же навыков у необученных. Интересно, что в ходе опытов, например связанных с обдуванием крыс воздухом, к которому они привыкали, было показано, что факторы переноса сохраняют свою активность и при воздействии ими на животных другого типа. Так, экстракты мозга, взятые у крыс, привыкших к обдуванию, при введении их мышам "приучали" последних безразлично относиться к этой процедуре.

Интересные исследования провели грузинские ученые Р. Рижинашвили и Г. Марсагишвили на новорожденных цыплятах. У них особенно ярко выражена импринтинговая (от английского imprinting - запечатление) форма обучения. Она возможна у цыплят только в строго определенном периоде: в течение первых 36 часов после их вылупления. В основе ее лежит биологическое свойство цыплят считать своей матерью то движущееся существо, которое они увидят за это время. В нормальных условиях ею, естественно, будет курица. А в опытах исследователей из Грузии роль наседки выполняли шары: красный и синий. Ученые разбили цыплят на две группы: одну приучили следовать за красным шаром, другую за синим. И что оказалось? Новые цыплята, которым внутрибрюшинно вводили экстракты от птенцов, привыкших к красному шару, неотступно начинали бегать за ним, игнорируя синий, и... наоборот.

Подобных экспериментов было проведено множество. В качестве еще одного убедительного примера можно сослаться на опыт, описываемый В. Дергачевым. В лабиринте одни крысы приучались пить только из правой поилки, другие - только из левой. Затем в лабиринт помещались необученные крысы, которые попеременно получали воду то из правой поилки, то из левой и поэтому бегали по левому и правому коридору с приблизительно равной частотой. Через сутки после внутрибрюшинного введения им гомогената мозга крыс, получавших воду только из правой поилки или только из левой, у крыс возникало предпочтение к той поилке, из которой пили воду крысы-доноры. В ряде наблюдений совпадение в выборе поилок у обученных и необученных крыс достигало 90-100 процентов.

Продолжать опыты, усовершенствовать их, по-существу, стало бессмысленным. Необходимо теперь было выделить и расшифровать химические соединения, в которых заключалась передаваемая информация. В 1966 году группа Дж. Унгара из Техасского

медицинского центра в Хьюстоне (США) начала трудные, кропотливые поиски конкретных "пилюль памяти". Они оказались успешными.

...Опять пептиды

Потратив шесть лет упорной работы, Дж. Унгар и его группа сообщили в 1972 году в английском журнале "Nature" ("Природа") о первом успехе: из мозга крыс, обученных бояться темного отсека камеры, было выделено "вещество памяти". Расшифровка его химической структуры показала, что это пептид с маленьким молекулярным весом, цепочка которого состоит всего из 14 аминокислот. Его назвали скотофобином (в переводе с греческого - боязнь темноты). Скотофобин в очень низких дозах (от 10 до 300 нанограммов) при введении его в организм животных специфически индуцировал у них страх перед затемненным пространством.

Окрыленный успехом, Унгар выдвинул тезис "один пептид - один акт поведения". Под этим девизом он со своими сотрудниками стал заниматься поиском других пептидов памяти. Искал... и нашел.

Выработав у 600 крыс привыкание к звуку электрического звонка, группа Унгара выделила и расшифровала вторую чудесную молекулу - пептид, названный амелитином (в переводе с греческого - безразличный). Подобно скотофобину, амелитин при его введении в очень малых дозах вызывал у необученных крыс отсутствие каких бы то ни было ответных реакций на звонок.

Далее - более. Из мозга золотых рыбок, приученных к определенной окраске стенок аквариума, выделили еще два пептида - хромодиопсины, а в головном мозге крыс обнаруживали пептид - катабатмофобии, сообщающий другим животным определенные двигательно-оборонительные навыки. Позднее установили отсутствие видовой специфичности у найденных пептидов - крысиный скотофобин отпугивал от темноты не только мышей, но и золотых рыбок.



Из мозга золотых рыбок, приученных к определенной окраске стенок аквариума, выделили еще два пептида - хромодиопсины, а в головном мозге крыс обнаруживали

пептид - катабатмофобии, сообщающий другим животным определенные двигательно-оборонительные навыки

Справедливости ради следует сказать, что не всегда с выделенными веществами прямо передавалась та или иная форма поведения (хотя и такое нередко бывало). Иногда они просто ускоряли обучение, что тоже весьма немаловажно.

Дж. Унгар считал (и, видимо, это наиболее реальная точка зрения из всех имеющихся на этот счет), что "пептиды памяти" действуют как стимуляторы, усиливая рост и размножение отростков нервных клеток. В результате усиленного ветвления устанавливаются и более многочисленные связи между нейронами и тем самым образуются соответствующие ансамбли клеток, хранящие память об определенном жизненном опыте животного. При введении этих веществ в организм необученного животного у него в мозге создаются клеточные сообщества, тождественные тем, которые были у опытного зверька-донора. Они-то и обеспечивают описанные избирательные реакции.

Казалось, после этих работ начнется эра выделения все новых и новых пептидов памяти, появится возможность их искусственного синтеза. А вслед за этим откроются широчайшие возможности целенаправленного управления памятью, лечения ее различных нарушений. Действительно, пептиды памяти продолжали выделять, научились их искусственно синтезировать, но вот дальше все оказалось не так просто. Эффект искусственных препаратов оказался менее выраженным, чем у их естественных аналогов, непосредственно выделенных из мозга.

У Унгара появились оппоненты его теории, пытавшиеся затормозить развитие чрезвычайно перспективного направления. И им на определенное время это удалось сделать. Помог злой рок: Джордж Унгар - основоположник теоретического и экспериментального обоснования идеи химического переноса памяти - скончался. Но настоящий ученый воспитал достойных учеников - они продолжили его дело.

Преданные ученики

Диана Десидерио, ученица Джорджа Унгара, итальянка по происхождению - молодая обаятельная женщина. Познакомившись с ней и будучи очарованным ее молодостью, красотой и какой-то неутомимой жаждой познания, профессор предложил ей заняться вместе с ним поиском гормонов памяти. Долго уговаривать Диану не пришлось, она, в свою очередь, была поражена захватывающим сюжетом идеи и личностью самого исследователя.

В лаборатории Дж. Унгара работали практически круглые сутки. Все сотрудники, воодушевленные идеей поиска вещества памяти (а она действительно была заманчивой), трудились с утра до поздней ночи. Однако необходимо было не только "работать руками", но и осмысливать, обсуждать полученные результаты. Общеизвестно удивление Э. Резерфорда, постоянно застававшего одного из своих сотрудников за проведением опытов. "Когда же вы думаете, молодой человек?" - спросил великий физик своего ученика. Так вот, думали в лаборатории Унгара вечерами по четвергам. И если сам шеф был головой, разумом этих раздумий, то душой их, несомненно, была Диана Десидерио.

В один из таких четвергов, провожая ее домой, профессор с увлечением рассказывал об опытах провинциального французского врача М. Дакса, впервые установившего, что кровоизлияние в левое полушарие головного мозга всегда влечет за собой потерю речи.

Эти опыты легли в основу разработки одной из самых интересных проблем нейрофизиологии - проблемы асимметрии мозга. Сейчас твердо установлено, что центры речи и мышления находятся в левом полушарии, а художественное, творческое восприятие мира, эмоциональная сфера контролируется правым полушарием.

Женщины по своей природе более художественные натуры, чем мужичны, и ассоциации у них тоже возникают не всегда обычно. Сама Диана, вспоминая свои встречи с Унгаром, рассказывала, что именно в тот зимний вечер ей впервые пришла идея проверить наличие в головном мозге пептидных факторов, ответственных за асимметрию тех или иных функций.

После смерти своего учителя, продолжая работать, Д. Десидерио решила тем самым подтвердить результаты предшествующих работ Унгара. Это был ее долг перед Унгаром, открывшим для нее мир, полный загадок и головокружительных исканий.

Ранее многочисленными работами было показано, что распределение медиаторов в ткани головного мозга неодинаково. Например, в левой половине мозга больше дофамина и ацетилхолина, а в правой - серотонина и норадреналина. Д. Десидерио, предположив, что может существовать и асимметрия пептидергических систем, вызывала у животных асимметрию тонуса задних конечностей путем повреждения передней дольки мозжечка на какой-либо стороне, а затем предприняла попытку отыскать пептид данного вида памяти. Ей это удалось. Она обнаружила, что в головном мозге крыс с асимметрией задних конечностей появляется пептидный фактор, значительно укорачивающий время, необходимое для возник-новения асимметрии у другого животного, оперированного подобным образом. В дальнейшем Д. Десидерио со своей группой установила, что данный пептид и сам вызывает асимметрию у неоперированных животных при нанесении его на заднюю поверхность спинного мозга. Таким образом, Диана Десидерио реабилитировала Дж. Унгара и развеяла тень сомнения над результатами его пионерских исследований.

Дальнейшие эксперименты, проведенные в Ленинградском институте экспериментальной медицины АМН СССР под руководством профессора Г. Вартаняна, позволили подтвердить и дополнить данные, полученные группой Десидерио. Советские ученые установили, что в спинномозговой жидкости больных людей после компенсации одностороннего паралича появляется пептидный фактор, снимающий позиционную асимметрию у экспериментальных животных! Еще одно неопровержимое подтверждение возможности химической передачи памяти.

Работа продолжалась. Группа Десидерио сумела выделить и расшифровать более десятка пептидов, обеспечивающих перенос разнообразных навыков. Традиционные четверги превратились в ежегодные симпозиумы, на которые съезжаются последователи этого направления. У Дж. Унгара оказались достойные ученики. Их преданность науке и своему учителю получила высокое признание специалистов различных стран.

История с пептидами памяти началась, как вы помните, немногим более 25 лет назад. А сделано невероятно много. Периоды успехов сменялись периодами неудач, но настойчивые исследователи шли и шли вперед. Их тернистый путь продолжается. Пожелаем им успеха и простимся с ними для того, чтобы пойти по параллельной дороге. По ней идут их коллеги, изучающие возможность переноса памяти не с помощью особых специальных факторов, а через молекулы (или их фрагменты) известных гипофизарных и гипоталамических гормонов.

В стране тюльпанов

Голландию недаром зовут страной тюльпанов. Разно-цветные ковры этих дивных цветов устилают площади, скверы, парки Амстердама и других городов этой страны. К нашему рассказу они имеют прямое отношение, потому что, как оказалось, бутоны их способны хранить намять о своем развитии.

На особых сортах королевских тюльпанов, цветы которых развиваются из симметричных семяпочек, провели эксперименты, позволившие установить, что в биохимических механизмах памяти растений участвуют вещества, подобные (по своей активности и биологическим эффектам) гормонам животных.

События, о которых сейчас пойдет речь, тоже развивались в Голландии. Ученые из Амстердамского университета М. Апплезвейг и Ф. Баудри, занимаясь изучением физиологических свойств гипофизарного АКТГ (адренокортикотропного гормона), еще в 1955 году обнаружили, что, помимо своего основного действия - усиления синтеза кортикостероидов (гормонов коры надпочечников), он влияет на процессы обучения. Исследователи установили, что удаление гипофиза резко снижало у животных способность к выработке условного рефлекса. Вначале они предположили, что такое явление может быть обусловлено недостатком многих гормонов гипофиза. Однако дополнительные опыты показали, что именно АКТГ повинен в этом. Введение его животным с удаленным гипофизом полностью восстанавливало их способность к обучению. Дополнительным подтверждением послужил и тот факт, что инъекции АКТГ крысам с неповрежденным гипофизом тоже стимулировали выработку условного рефлекса. Описанные работы явились основополагающими для развития целого научного направления по изучению гормонов гипофиза как регуляторов памяти и поведения.

Продолжая успешно начатые исследования, голландские специалисты установили чрезвычайно интересный факт. Оказалось, что молекула АКТГ неравнозначна по характеру биологического действия своих фрагментов. По своей химической структуре АКТГ - пептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Так вот, основную функцию АКТГ - стимуляцию выработки гормонов корой надпочечников - несет участок, занимающий в молекуле АКТГ место с 4 по 10 аминокислотные остатки ($АКТГ_{4-10}$). $АКТГ_{15-24}$ вообще не обладает гормональным эффектом, но зато он отвечает за связывание гормона с рецепторами тканей, то есть создает условия для реализации биологической активности гормона. А вот влиянием на память и обучение обладает маленький фрагмент $АКТГ_{4-7}$. Возник вопрос: может быть, влияиие АКТГ на обучение реализуется не им самим, а через активацию коры надпочечников? Проверили - нет. Надпочечники здесь ни при чем. У животных с удаленными надпочечниками АКТГ стимулировал процессы обучения так же, как и у контрольных крыс. Д. де Вида и В. Гиспена, соотечественников Апплезвейга и Баудри. заинтересовали другие гормоны - вазопрессин и окситоцин. Эти вещества, известные еще в первой половине XX века, являются антагонистами. Вазопрессин в малых дозах задерживает выделение воды из организма, а в больших вызывает сокращение кровеносных сосудов, способствуя движению крови по ним. Окситоцин угнетает эффекты вазопрессина и, кроме того, усиливает выделение молока грудными железами и стимулирует во время родов сокращение мускулатуры матки. Как нередко бывает в науке (и мы об этом уже говорили), факт влияния вазопрессина на память был установлен случайно. Де Вид и Гиспен занимались изучением несахарного диабета - болезни, возникающей при недостаточной выработке вазопрессина. Нехватка вазопрессина ведет к усилению выделения воды, что способствует накоплению сахара в организме и развитию соответствующих патологических явлений. Для изучения несахарного диабета была выведена специальная линия крыс, у которых в результате

хромосомных нарушений не синтезировался вазопрессин. Проводя основные исследования, ученые вдруг заметили, что у таких крыс условные реакции вырабатываются гораздо медленнее и угасают значительно быстрее, чем у животных с нормальным уровнем синтеза вазопрессина.

Заинтересовавшись этим, решили посмотреть, что произойдет при введении таким крысам экзогенного вазопрессина. Результат оказался впечатляющим - животные обучались так же хорошо, как нормальные крысы. Сделали эксперимент "от противного" - нормальным крысам ввели в мозг сыворотку, содержащую антитела к вазопрессину. Связанный и, следовательно, инактивированный в результате такой процедуры гормон снижал способность крыс к обучению.

Итак, было установлено, что АКТГ и вазопрессин стимулируют память и обучение. Факт требовал объяснения: каков механизм действия фрагментов АКТГ и вазопрессина на эти процессы? Мнения, высказываемые учеными, можно свести к двум точкам зрения. Первая - фрагменты АКТГ и вазопрессин обостряют внимание, улучшают восприятие окружающей обстановки, усиливают влечение к обучению. Сторонники другой гипотезы считают, что гипоталамо-гипофизарные гормоны действуют после восприятия, влияют на переход запечатленного в состояние долговременной памяти.



Окситоцин - антагонист вазопрессина и АКТГ

Сотрудники МГУ имени М. В. Ломоносова А. Каменский и С. Титов установили, что между предложенными гипотезами нет явных противоречий. Их исследования показали, что фрагменты АКТГ и вазопрессин взаимодействуют с клетками многих структур мозга, изменяют обмен нейромедиаторов, увеличивают интенсивность синтеза белков, улучшают нервно-мышечную передачу, замедляют наступление утомления. Кроме того, в мозге существуют особые группы клеток, чувствительные к фрагментам АКТГ. В опытах с мечеными фрагментами АКТГ было обнаружено, что в структурах промежуточного мозга таламусе и гнппокампе, происходит избирательное накопление введенного извне пептида, имеющего радиоактивную метку. И это не случайно. Именно с таламусом нейрофизиологи связывают обработку информации, поступающей от органов чувств в центральную нервную систему, а в гиппокампе осуществляются сложные биохимические процессы, лежащие в основе обучения.

Окситоцин - антагонист вазопрессина и АКТГ. Он угнетает процессы запоминания, что подтверждается экспериментально и клинически. При сотрясении и других травмах

головного мозга у больных наступает амнезия (потеря памяти). Они не могут вспомнить события, предшествующие травме. При этом в спинномозговой жидкости находят понижение концентрации вазопрессина и увеличение содержания окситоцина.

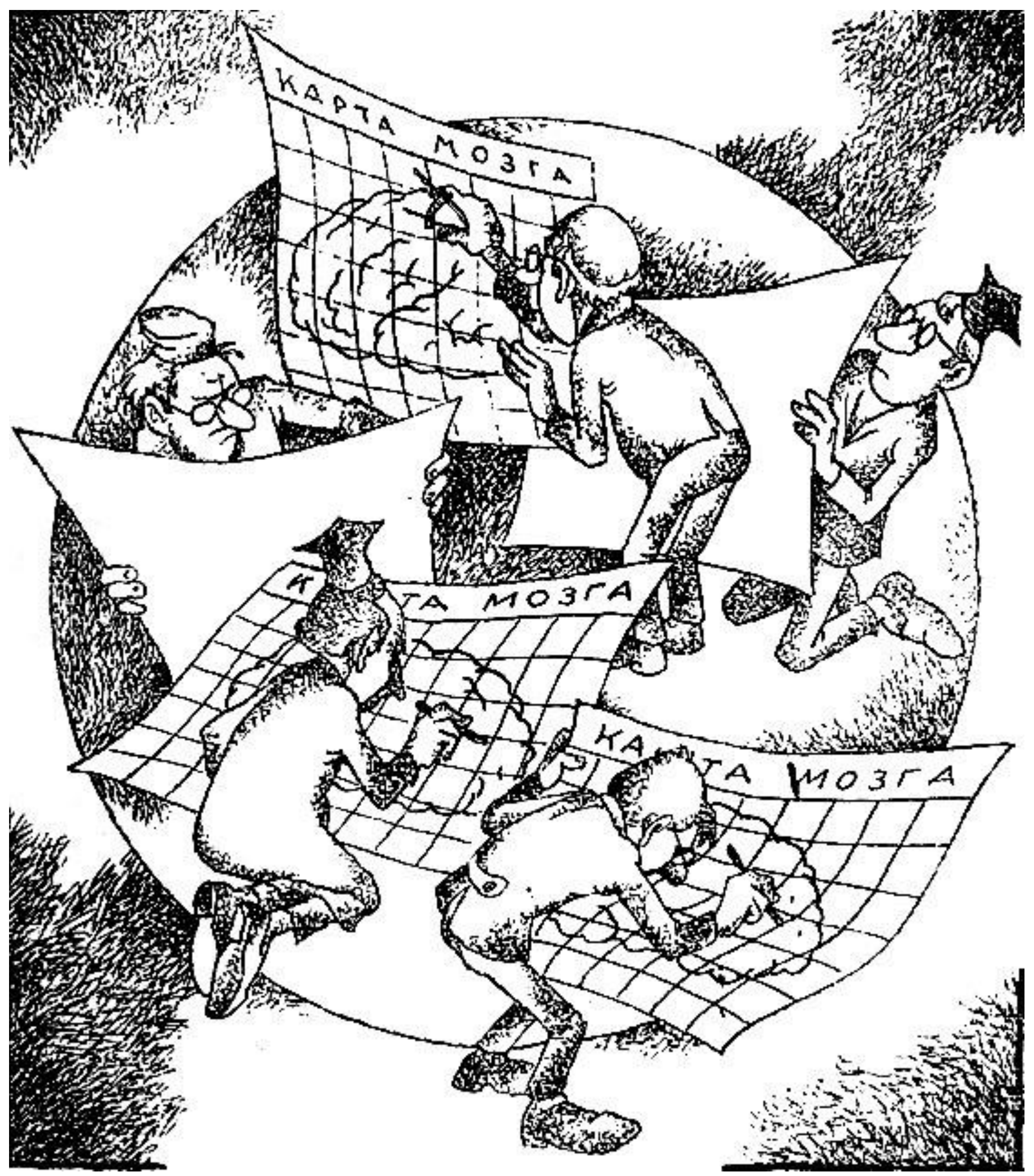
Установленные эффекты гипоталамических и гипофи-зарных гормонов уже находят свое применение в медицинской практике. Еще в 1970 году венгерский психоневролог Е. Эндреци описал уменьшение выраженности депрессии у больных при введении им АКТГ 1-10. Позднее в его и других клиниках было установлено, что применение малых доз АКТГ 4-10 усиливает внимание, улучшает использование информации, ускоряет адаптационные реакции у психиатрических больных.

В зарубежных и отечественных клиниках испытывалось действие небольших доз вазопрессина у различных категорий больных. В ряде случаев отмечалось определенное восстановление памяти у пациентов после черепно-мозговых травм, улучшалось состояние больных шизофренией, страдавших нарушением реакции на внешние раздражители, безразличием и неконтактностью.

Ленинградские врачи В. Медведев, Г. Акимов и В. Бахарев в 1980-1981 годах провели на себе любопытные эксперименты. Они закапывали в нос 0,5 миллиграмма $АКТГ_{4-7}$ и через 45 минут проводили психофизиологическое обследование с применением специальных тестов на запоминание, усвоение, анализ поступившей информации. Разумеется, будучи честными исследователями, они вели и контрольные опыты с введением в нос физиологического раствора. При этом испытуемый не знал, что ему вводили. Оказалось, что исследуемый гормон улучшал кратковременную и ассоциативную память, пространственное восприятие, повышал устойчивость внимания к внешним "шумам", увеличивая объем оперативной памяти. Крайне интересно то, что максимальный эффект наблюдался у лиц с исходно плохой памятью.

Есть все основания надеяться, что дальнейшие углубленные исследования в этом направлении окажутся полезными и в теоретическом и в практическом плане - помогут глубже понять тонкие механизмы деятельности головного мозга и внесут свой вклад в разработку новых эффективных психо- и нейротропных лекарственных препаратов.

Эндокринный мозг



Эндокринный мозг

Лет 20 назад, прочитав название этой главы, биологи в лучшем случае просто недоуменно пожали бы плечами, в худшем - публично обвинили бы автора в ереси и абсурдности суждений.

Сейчас это не только не вызывает удивления, но даже наборот - термин "эндокринный мозг", предложенный Дж. Хыоджесом в 1978 году, достаточно точно отражает существо дела. Открытие в мозге гормонально активных веществ действительно привело, по выражению известного американского нейробиолога Д. Хьюбела, к "подлинному взрыву открытий и прозрений" - выяснению тонких, ранее совершенно неизвестных механизмов деятельности мозга, хранения и переработки информации, памяти, возникновения и развития некоторых заболеваний, к разработке перспективных методов их лечения.

Именно в последние годы благодаря применению новых очень чувствительных и объективных методов исследования, основанных на новейших достижениях физики, химии, математики, все менее бесспорным кажется бытующее в кругах физиологов

утверждение того, что "мозг не может быть понят мозгом". Темп развития современной нейробиологии очень высок, просто стремителен. Каждый год приносит новые и новые сведения, свидетельствующие об успехах ученых в изучении мозга. Эндокринологические аспекты его структурно-функциональной организации - яркая, увлекательная страница в нашей истории о вездесущих гормонах.

Ярмарка имен

Специалисты (а что говорить о несведущем читателе) и те могут запутаться в многообразии терминов, которыми различные авторы пользуются для обозначения биологически активных веществ, обладающих свойствами гормонов, синтезирующихся в головном мозге: медиаторы, модуляторы, мессенджеры, трансмиттеры. Не будем разбираться, в чем причина такой ярмарки имен - в традициях ли или еще в чем-либо, дело не в этом. Суть процесса и явления не меняется от использования того или иного названия. Поскольку в центральной нервной системе данные вещества в основном участвуют в химическом обеспечении проведения нервного импульса, мы, как и большинство ученых, будем называть их медиаторами передатчиками, однако не забывая о том, что они прежде всего гормоны, которые, помимо мозга, обнаружены и в других органах, где они выполняют специфические, присущие только гормонам, функции.

Об этом ярко и убедительно говорил в 1980 году на совещании по актуальным проблемам нейроэндокринологии в Пущино - Центре биологических исследований Академии наук СССР - профессор Д. Сахаров. Любителям поэзии и самодеятельной песни хорошо известно имя Дмитрия Сухарева. Но у него - автора многих прекрасных стихов, исполнителя песен, написанных им для кинофильмов, спектаклей и просто для людей, - есть и вторая не менее сильная любовь. Профессор Д. Сахаров (Сухарев - его псевдоним), видный советский нейробиолог, лауреат премии имени Л. А. Орбели АН СССР, давно и серьезно занимается медиаторами. Лаборатория профессора Сахарова в Институте биологии развития имени Н. К. Кольцова АН СССР, как и многие другие коллективы в различных странах мира, целеустремленно работает, изучая химию мозга. На многие вопросы уже получены ответы. Но пока еще далеко не все ясно, и это неудивительно. Уже упоминавшийся нами Д. Хьюбел справедливо писал во вступлении к специальному выпуску американского журнала "Scientific American", посвященному нейробиологии: "Мозг - сложнее всего, что нам известно во Вселенной".

Хаос? Нет - гармония!

Несколько цифр. Они впечатляют. Число нервных клеток в человеческом мозге равно 100 миллиардам. Взаимодействуя между собой, они образуют специальные контакты - синапсы, количество которых составляет 100 триллионов. Некоторые ученые считают эти цифры заниженными.

На сегодняшний день в мозге идентифицировано 30 медиаторов. Предполагается, что в последующие годы цифра будет прогрессивно увеличиваться. Распределение медиаторов в мозге носит неслучайный характер: каждый тип гормона локализован в нейронах определенной группы.

Использование моноклональных антител к различным веществам позволило установить клеточные источники синтеза медиаторов в мозге и составить соответствующие карты местонахождения их в различных отделах центральной нервной системы. Так, например, было обнаружено, что нейроны, содержащие норадреналин, сосредоточены в основном в стволе мозга, образуя там крупное скопление клеток. Отростки (аксоны) этих нейронов

очень сильно ветвятся и достигают различных отделов мозга - гипоталамуса, мозжечка, переднего мозга. Оказалось, что функцией норадренергических нейронов является поддержание бодрствования, формирование чувства удовольствия. Ритм их деятельности определяет и регулирует настроение.

Нервные клетки, содержащие еще один биогенный амин - дофамин, - располагаются в среднем мозге, где также формируют своеобразную клеточную колонию, так называемую "черную субстанцию" (Substancra nigra). Ее так назвали из-за того, что на свежем разрезе мозговой ткани она выглядит в виде черной полоски. Это связано с особенностями химизма клеток - быстрым окислением продуктов цитоплазмы в присутствии кислорода. Аксоны дофаминовых нейронов проникают в передний мозг. Ученые предполагают, что там они принимают участие в регуляции эмоций и движений. Дальше мы расскажем о том, как дегенерация нервных клеток, содержащих дофамин, приводит к дефициту этого вещества и возникновению болезни Паркинсона.

Клетки, вырабатывающие один из самых активных биогенных аминов - серотонин, находятся в стволе мозга. Отростки от них идут в гипоталамус, таламус и многие другие области мозга.

Функции серотонина в мозге разнообразны, они связаны с терморегуляцией, ритмами сна и бодрствования, психоэмоциональным статусом, настроением, умственной деятельностью.

Не менее многочисленны, чем серотониновые нейроны, нервные клетки и аксоны, содержащие ацетилхолин - медиатор, участвующий в процессах формирования позы, активности движений и ориентировки, равновесия и других явлений.

Биогенные амины составляют одну группу медиаторов, ко второй относятся нейропептиды - гормоны, которые, так же, как биогенные амины, вырабатываются, помимо мозга, и в других органах и тканях. Это - вещество Р, эндорфины и энкефалины, соматостатин, холецистокинин, гастрин и другие вещества. Об удивительных свойствах вещества Р и эндогенных оппиатов мы рассказали. Роль же других пептидов не совсем ясна; по-видимому, как считают многие специалисты, они выполняют в отличие от медиаторов не конкретные функции, связанные с регуляцией определенных процессов, а глобальные, связанные с координированием тех форм активности мозга, которые направлены на общее поддержание гомеостаза: процессы ассимиляции и диссимиляции питательных веществ, поддержание водно-солевого баланса, половое поведение, размножение и многие другие проявления жизни.

На гистологических препаратах, специально окрашенных или обработанных специфическими антисыворотками, ткань мозга подобна рисунку яркого персидского ковра, различные цвета узоров которого свидетельствуют о разнообразии гормонов, синтезируемых мозгом. Как же разобраться нейробиологу в этом хитросплетении анатомических и функциональных связей? Какой из миллиардов аксонов - отростков нервных клеток - является той путеводной нитью, которая приведет к разгадке тайн мозга - познанию тех физиологических и психологических процессов, которые ежечасно, ежеминутно, ежесекундно протекают в нем, гармонично сочетаясь друг с другом?

Поиски трудны. В них участвуют и врачи, и биологи, физиологи, морфологи, биохимики, эндокринологи, представители практически всех отраслей медицины и биологии и даже... техники. Не говоря уже о математиках и физиках. Познано немало, и чем дальше ученые углубляют свои исследования, тем все более зримо вырисовываются роль и значение

межгормональных взаимодействий мозговых нейронов в обеспечении нервной регуляции функций организма.

Исследования последних лет убедительно показали, что действие многих лекарственных веществ и нейротропных ядов реализуется именно на медиаторном уровне. Воздействуя на процессы синтеза и высвобождения медиатора, химические вещества нарушают передачу нервного импульса, что в итоге находит свое отражение в возникновении нервно-психических расстройств. Известный американский нейрохимик Л. Иверсен, анализируя результаты многочисленных конкретных исследований, не без оснований считает, что причины психических заболеваний в основном связаны с нарушениями функций специфических медиаторных систем мозга.

Нейромедиаторы и дисфункции мозга

Каждому из нас обязательно встречались люди пожилого возраста с характерным внешним видом: туловище их находится в полусогнутом состоянии, руки слегка приведены к грудной клетке, кисти все время дрожат, пальцы будто бы что-то перебирают, мышцы лица и туловища ригидны (напряжены). Больные возбуждены, речь их быстрая и зачастую несвязная. Днем им нередко видятся галлюцинации, а ночью снятся кошмары. Эти несчастные люди страдают болезнью Паркинсона (иначе паркинсонизмом). В начале XIX века английский врач Дж. Паркинсон впервые описал подобный симптомокомплекс, и с тех пор это заболевание носит его имя. Оно достаточно широко распространено и ежегодно приводит к инвалидности сотни тысяч людей. Причина болезни установлена. Нарушения двигательной и эмоциональной активности возникают вследствие разрушения (дегенерации) нервных клеток и окончаний черной субстанции мозга, содержащих дофамин. Экспериментальную патологию, свойственную болезни Паркинсона, можно вызвать у крысы или другого животного, если ввести в черную субстанцию мозга вещество, блокирующее синтез дофамина (например, 6-гидроксидофамин), или разрушить скопление дофаминергических нейронов электролитическим путем. При этом у них развивается асимметрия позы и движений, они начинают спонтанно кружиться в направлении пораженной стороны. Если разрушить дофаминергические проводящие пути в обоих полушариях мозга, крысы вообще теряют способность двигаться и при отсутствии специального ухода умирают.

Дж. Маршалл из Калифорнийского университета в Ирвине (США) показал, что при сохранении у животного после повреждения более 5 процентов дофаминсодержащих нейронов и их отростков восстановление нарушенных функций происходит в первые 1-2 недели. Это слишком короткое время для регенерации нервных окончаний или развития дополнительных коллатералей у аксонов сохранившихся дофаминовых нейронов. Маршалл со своими сотрудниками объясняет столь быстрое восстановление двумя химическими механизмами: ускорением синтеза и высвобождения медиатора из уцелевших волокон и возрастанием чувствительности клеток-мишеней в других областях мозга к уменьшенному по сравнению с нормой количеству дофамина. Ученые назвали это явление "денервационнои чувствительностью" и считают, что в основе ее лежит увеличение числа воспринимающих данный медиатор рецепторов на мембране клеток, чувствительных к этому веществу.

Установленная дофаминовая недостаточность, приводящая к болезни Паркинсона, обусловила изучение возможности лечения ее путем введения в организм препарата L-ДОФА, который является предшественником дофамина. Результаты оказались положительными, и сейчас L-ДОФА - общепризнанный, достаточно эффективный препарат, устраняющий на некоторое время многие симптомы этого страдания.

Нарушения процессов выработки и транспорта нейромедиаторов служат причиной и других известных патологических процессов. Э. Берд из отдела фармакологии Медицинской школы в Кембридже (Великобритания) в серии биохимических и клинических исследований доказал, что тяжелое наследственное заболевание - хорея Гентипгтона, возникающее в цветущем возрасте (между 35-50 годами), связано с гибелью нервных клеток головного мозга, продуцирующих ГАМК (гамма-аминомасляную кислоту) - основной-тормозной медиатор центральной нервной системы.

Постепенное падение концентрации ГАМК в ткани мозга сначала проявляется в виде легкого подергивания мышц лица и рук. С течением времени патологические движения нарастают, переходят в конвульсивные судороги, больные теряют способность самостоятельно передвигаться, вынуждены быть прикованными к постели и умирают от застойной пневмонии на фоне развивающегося слабоумия.

Заболевание генетически предопределено. Частота его передачи по наследству очень высока и составляет 50 процентов. Лечение хореи Гентингтона представляет пока неразрешимую проблему, так как эффективные средства, повышающие концентрацию ГАМК, не найдены, так же как безуспешны еще попытки разработки способа предупреждения дегенерации ГАМК-ергических клеток...

В последние годы с помощью тонких нейрохимических методов доказано участие серотонина и дофамина в возникновении эпилептических припадков, серотонина и катехоламинов - в развитии шизофрении. Ацетилхолин - непосредственный виновник болезни Альцгеймера, по это уже тема другой истории...

Болезнь Альцгеймера: загадочное слабоумие

Автоматизм - необходимое условие нормального существования человека и животных. Кто из нас, спеша по разным житейским делам, думает, как совершить шаг, поставить ногу, сохранить равновесие? Разумеется, никто. Мы это делаем автоматически, не задумываясь. Сидя за рулем автомашины, мы не раздумывая оцениваем обстановку на дороге, автоматически переключаем скорости, тормозим, газуем, одновременно разговариваем с попутчиками, курим, слушаем радио и даже мечтаем. Так же привычно, уходя из дома, мы запираем дверь, выключаем газ, свет и воду, успевая в то же время продумать план предстоящего мероприятия, выступления или повторить в уме ответы на трудные вопросы перед экзаменом.

Это удивительное свойство человеческого организма обеспечивает одновременное выполнение разнообразных функций, освобождая мозговые центры от ненужного контроля обыденных процессов.

Потеря автоматизма "расшатывает" стройную организацию нервной системы, в ее деятельности возникает беспорядок, хаос и как следствие этого - нервно-психические расстройства, слабоумие, психозы, деградация личности, лишение рассудка, смерть.

Заболевание, которое начинается медленно, исподволь с утраты способности автоматически совершать обычные действия и в конце концов приводит к слабоумию, называется болезнью Альцгеймера, по имени немецкого невропатолога, который еще в 1907 году описал его. Эта тяжелая патология мозга, к сожалению, встречается нередко. Только в США ею страдают 1,5-2 миллиона человек, несколько сотен тысяч человек ежегодно заболевают этой болезнью, а не менее 100 тысяч человек умирают. Подавляющее большинство больных находится в расцвете физических и духовных сил.

Им по 40-50 лет. Способные трудиться, творить, делать научные открытия, сочинять музыку, писать книги, строить дома, летать в космос, они становятся жертвой страшного, до сих пор до конца не познанного таинственного заболевания.

В последние годы ученым удалось узнать некоторые тайны болезни Альцгеймера, но до окончательного выяснения главного вопроса - установления причины - еще далеко. Сейчас существует шесть различных теорий возникновения заболевания. Одна из них - ацетилхолиновая. В ее основе лежат данные о нарушении синтеза и транспорта ацетилхолина. Эта теория наиболее объективно подтверждена. Она получила широкое распространение. Ацетилхолин, как известно, синтезируется в нервных клетках различных отделов мозга, выделяется из них в синапсы при прохождении нервного импульса и обеспечивает при этом возникновение различных физиологических реакций. Основные места его синтеза в мозге - нейроны гиппокампа и коры. В гиппокампе располагаются центры обучения и памяти, координации поведения и обеспечения постоянства внутренней среды, в коре - центры мышления и речи.

В 1976 году П. Дэвис из Эдинбургского университета и Д. Боуэн - сотрудник Лондонского института неврологии, впервые сообщили о том, что у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, в гиппокампе и коре мозга обнаруживается резкое снижение активности холинацетилтрансферазы - специфического фермента, катализирующего образование ацетилхолина из его предшественников - холина и ацетилкофермента А. Падение содержания ключевого фермента, естественно, влечет за собой недостаточную выработку ацетилхолина, что незамедлительно сказывается на формировании нейронных психо-функциональных связей, обеспечивающих процессы мышления, запоминания, обучения.



Болезнь Альцгеймера: загадочное слабоумие

При морфологических исследованиях, проведенных американскими учеными М. Месуламом и Дж. Койлом, было обнаружено, что при болезни Альцгеймера происходит дегенерация холинергических (то есть содержащих ацетилхолин) нейронов, длинные отростки которых буквально пронизывают весь мозг, простираясь от базальной его части до гиппокампа и коры. Почему же происходит разрушение нервных клеток? Нейроморфологи стремятся понять, в чем здесь причина. Ведь при этом мозг лишается структурных компонентов образования ацетилхолина, столь важного вещества для нормального функционирования мозга. Один из ведущих специалистов по нейрогуморальнй регуляции профессор Массачусетского технологического института Р. Вуртман считает, что одним из возможных механизмов дегенерации нервных клеток является саморазрушение мембран нейронов. Дело в том, что холинергические нейроны используют холин в двух целях: в качестве предшественника ацетилхолина и как составную часть фосфатидилхолина - важного структурного компонента клеточных мембран. Испытывая недостаток в свободном холине, уровень которого при болезни Альцгеймера также снижается, окончания холинергических нейронов и сами нервные клетки начинают "пожирать" самих себя - чтобы синтезировать ацетилхолин, расщепляют

фосфатидилхолин, входящий в состав их собственных мембран. Разумеется, если из фундамента здания вынимать по кирпичику, оно, в конце концов, рухнет. Вот и при болезни Альцгеймера это приводит к разрушению нервных клеток и окончаний.

Уменьшение выработки ацетилхолина в центральной нервной системе сопровождается падением содержания норадреналина, серотонина и соматостатина в мозге. Вероятно, это вторичные, опосредованные процессы. Первичным является снижение ацетилхолина, о чем свидетельствуют, хоть пока и немногочисленные, но в определенной мере обнадеживающие результаты первых экспериментов (введение в организм экзогенного холина) по лечению болезни Альцгеймера.

Помимо ацетилхолиновой теории, существует еще пять точек зрения на механизм возникновения болезни и ее развития. Теория генетических аномалий, сторонники которой считают, что в основе данной патологии лежит наследственный фактор; теория накопления белков, объясняющая гибель нейронов воздействием на них белковых субстратов, отличных от белков, синтезируемых в организме; гипотеза инфекции, согласно которой существуют специфические вирусные агенты - прионы, вызывающие болезнь Альцгеймера; теория токсина, по которой заболевание возникает вследствие влияния на нервные структуры солей алюминия, попадающих в организм с питьевой водой, продуктами питания, лекарственными препаратами; и, наконец, теория сосудистой недостаточности, постулирующая уменьшение количества крови, притекающей к отдельным областям мозга, в качестве основного фактора возникновения патологического процесса.

Все эти теории сосредоточивают внимание на какой-то одной группе признаков, в той или иной степени присущих болезни Альцгеймера. Не уподобляются ли сторонники каждого направления персонажам известной притчи о шести слепцах, которые, ощупывая слона, решили, что он похож на стену, копье, змею, дерево, веер и канат, в зависимости от того, к какой части тела прикасались их руки? Действительно, отдельные элементы (хобот, ноги, хвост и т. п.) похожи на эти предметы, но слепцы не смогли представить слона целиком и тем самым познать его сущность. Так пока обстоит дело и с болезнью Альцгеймера. Настало время сплотить усилия перед решающим штурмом таинственной болезни.

Иммунологическая привилегия мозга

Трансплантация - пересадка различных органов уже вступила в зрелый период своего развития. Из лабораторного метода изучения регенераторных свойств тканей она переросла в способ лечения различных заболеваний путем восстановления нарушенной структурной организации. История медицины насчитывает тысячи выполненных в различных клиниках пересадок почек, сотни случаев трансплантации печени, десятки пересадок сердца. Исходы этих операций не всегда утешительны. Основной причиной отторжения чужого донорского органа является иммунологическая несовместимость пересаживаемой ткани и соответствующей ей ткани, так называемый трансплантационный иммунитет. Подавление трансплантационного иммунитета решило бы проблемы пересадок органов, открыло бы широкие возможности для спасения многих человеческих жизней. Пока, к сожалению, эффективность всех известных способов преодоления реакции отторжения оставляет желать лучшего.

Существует лишь один иммунологически привилегированный орган, для которого проблемы трансплантационного иммунитета практически не существует. Это - головной мозг. Причин здесь несколько. Во-первых, отсутствие в мозге лимфатических узлов, являющихся основным источником клеток иммунной системы; во-вторых, особое

строение стенок сосудов и желудочков головного мозга, создающее так называемый гематоэнцефалический барьер, препятствующий воздействию иммунной системы: в-третьих, отсутствие (или наличие в крайне незначительном количестве) на мембране нейронов в отличие от всех других видов клеток специальных белковых молекул, кодируемых генами гистосовместимости, которые определяют "чужака" в пересаженной ткани и отторгают ее.

Эти обстоятельства побудили исследователей заняться изучением возможности трансплантации нервной ткани для лечения заболеваний мозга, связанных с дегенерацией определенных групп нейронов. Многочисленные эксперименты показали, что для успешного осуществления пересадок нервной ткани важны два фактора: возраст донора - животного, от которого берутся нейроны для трансплантации, и хорошее кровоснабжение мозга у реципиента - животного, которому пересаживают мозговую ткань.

Еще в 1940 году сотрудник Оксфордского университета в Англии У. Гро Кларк осуществил успешную пересадку эмбриональных нейронов коры мозга в боковые желудочки мозга новорожденных крольчат. С тех пор исследования по трансплантации эмбриональной нервной ткани в мозг взрослых животных успешно развиваются. Среди многих ученых, занимающихся этой проблемой, следует отметить внесших большой вклад в ее решение - советского исследователя Л. Полежаева, шведа А. Бьерклунда, американцев Г. Даса, Дж. Альтмана и Р. Лунда, англичанина А. Файна. Их работы составили канву тех знаний о трансплантации нервной ткани, на основе которых сейчас успешно разрабатываются экспериментальные способы лечения нервно-психических заболеваний.

Первой моделью, на которой изучалась возможная эффективность трансплантации нейронов, была болезнь Паркинсона. Она вызывалась у крыс введением 6-гидро-ксидофамина или электрическим разрушением дофаминергических нейронов черной субстанции. Пересадка таким животным кусочка мозга эмбрионов, взятых из соответствующей зоны, приводила к исчезновению позиционной асимметрии у больных крыс. У. Фрид и Р. Уайет из Национального института неврологии (США) обнаружили, что пересадка клеток мозгового вещества надпочечников также устраняет у крыс признаки паркинсонизма. Оказывается, извлеченные из надпочечников клетки способны продуцировать, помимо присущего им адреналина, и дофамин, что восполняет дефицит медиатора при болезни Паркинсона.

А. Бьерклунд и Ф. Гейндж из Каролинского университета в Стокгольме пересаживали кусочки эмбрионального мозга, содержащие холинергические нейроны, крысам с экспериментальной болезнью Альцгеймера, вызванной уничтожением ацетилхолиновых нервных клеток, с помощью введения в соответствующие структуры мозга иботеновой кислоты. Иботеновая кислота избирательно разрушает нейроны, содержащие ацетилхолин, оставляя неповрежденными нервные клетки, синтезирующие другие медиаторы. Трансплантация, осуществленная шведскими учеными, оказалась успешной - симптомы болезни Альцгеймера устранялись.

Хорошие результаты, полученные в опытах с трансплантацией эмбрионального мозга при экспериментальных болезнях Паркинсона и Альцгеймера, побудили ученых попробовать применить пересадку нервной ткани для лечения нейрозндокринных заболеваний, возникающих из-за недостаточности тех или иных мозговых гормонов.

Д. Гаш и Дж. Сладек из Школы медицины и стоматологии Рочестерского университета трансплантировали кусочки эмбрионального гипоталамуса в желудочки мозга крыс с

наследственной формой несахарного диабета. Несахарный диабет вызывается низким содержанием вазопрессина - гормона гипоталамуса, регулирующего водно-солевой обмен в организме. Чрезмерная жажда и усиленное выведение мочи способствуют избыточному накоплению сахара в организме, что приводит к серьезным расстройствам деятельности различных органов. В 25 процентах случаев ученые наблюдали улучшение состояния. При гистологическом исследовании, проведенном через 6 месяцев после операции, в пересаженном участке было обнаружено большое количество нейронов, синтезирующих вазопрессин.

Положительные результаты были зарегистрированы также при трансплантации гипоталамуса мышам, у которых моделировали синдром Калмэна - наследственную болезнь, характеризующуюся тем, что у мужских особей не наступает половое созревание. Такая патология обусловлена отсутствием специфического фактора, стимулирующего синтез мужского полового гормона - тестостерона, определяющего полноценное развитие мужских половых желез. Д. Кригер и М. Гобсон из Медицинской школы Маунт-Синай в Нью-Йорке совместно с Г. Чарлтоном из Оксфордского университета пересаживали больным животным участки эмбрионального гипоталамуса, содержащего вышеуказанный фактор. Через два месяца половые железы мышей созревали и начинали продуцировать нормальные сперматозоиды. Проведенное исследование мозга показало наличие в трансплантированных зонах множества клеток, продуцирующих тестостерон-высвобождающий фактор.

Иммунологическая толерантность мозга может оказаться полезной и при лечении заболеваний, причиной которых служит гормональная недостаточность, локализованная вне мозга. При этом ученые предполагали, что гормоны, продуцируемые эндокринными клетками, пересаженными в мозг, могут достигать своей цели путем диффузии в кровеносные сосуды нервной ткани, оттуда в спинномозговую жидкость и опять в кровяное русло других органов.

Остроумная идея была подтверждена Ч. Помератом и его сотрудниками в Алабамском университете (США). Они пересаживали мозговое вещество надпочечников от эмбриональных крысят взрослым животным, у которых предварительно удалялись надпочечные железы. Трансплантанты приживались, их клетки созревали и через восемь месяцев полностью компенсировали гормональную недостаточность, возникшую вследствие удаления надпочечников. В Кембриджском университете А. Файн и в университете провинции Британская Колумбия в Канаде Ва Юн Цзе и Дж. Тай показали эффективность пересадки в мозг при экспериментальном сахарном диабете клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин.

Успешные пересадки нервной ткани, проведенные на лабораторных животных (мышах, крысах), побудили ученых начать эксперимент с обезьянами. Недалек тот день, когда мир, возможно, станет свидетелем трансплантации мозга у человека. Технически, по мнению многих авторитетных хирургов, это вполне выполнимо. Но прежде чем к этому приступить, предстоит решить много еще неизвестных вопросов структурно-функциональной организации мозга.

Нейробиология сейчас вступает в период своего расцвета. Фрэнсису Крику - крупному английскому биологу, лауреату Нобелевской премии за открытие структуры основного вещества наследственности - ДНК, принадлежат слова, являющиеся путеводной звездой ученых в их трудных поисках: "Нет области науки более жизненно важной для человека, чем исследование его собственного мозга. От нее зависит все наше представление о Вселенной".

Таинственные незнакомцы



Таинственные незнакомцы

В основе деятельности любой системы лежат определенные принципы. Система потому и называется системой что она работает не хаотично, а по определенным законам, сохраняя свойственную ей степень внутренней подвижности. Эта подвижность, в свою очередь, тоже не свободна, а подчиняется строгим условиям самоконтроля. В противном случае - полом, хаос, дисгармония и в конце концов болезнь.

Какой же принцип является основным в функционировании любой биологической системы? Какие механизмы поддерживают гомеостаз - внутреннее равновесие в организме - на том уровне, который необходим для обеспечения жизненно важных функций?

Принцип этот, сформулированный академиком АМН СССР Д. Саркисовым, звучит так: принцип антагонистической регуляции функций.

Двуликие Янусы

Антагонизм вообще является универсальным механизмом поддержания равновесия в природе. Достаточно вспомнить школьный учебник по биологии, в котором убедительно и доходчиво объясняется роль взаимоотношений между хищниками и грызунами, птицами и насекомыми, различными бактериями и т. п.

Так и деятельность любой системы живого организма представляет собой результат соотношений двух или нескольких взаимно противоположных процессов. В нервной системе это процессы возбуждения и торможения, в пищеварительном тракте - выработка гастрина и секретина, антагонистически влияющих на секрецию соляной кислоты в желудке и тем самым обеспечивающих пищеварение. Таких примеров можно привести множество. Особенно наглядно проявляется роль принципа антагонистической регуляции функций в эндокринных механизмах поддержания гомеостаза. Именно клетки АПУД-системы, продуцируя высокоактивные пептиды и биогенные амины, обеспечивают тонкую "игру" антагонистической регуляции, благодаря которой организм постоянно "живет в согласии" с внешним миром. Как только эти механизмы нарушаются, возникают заболевания - апудопатии, которые проявляются в тяжелых клинических расстройствах, в ряде случаев приводящих больных к смертельному исходу.

Если даже просто перечислить вещества, синтезируемые апудоцитами, можно быстро и легко составить пары гормонов-антагонистов. Например, гормон роста (СТГ) и соматостатин, задерживающий рост и развитие органов и тканей; меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), усиливающий пигментацию кожи, и мелатонин, ослабляющий ее; инсулин, снижающий уровень сахара в организме, и глюкагон - контринсулярный гормон, повышающий концентрацию сахара в крови; паратгормон, понижающий уровень кальция, и кальцитонин, увеличивающий его; фолликулостимулиругощий гормон (ФСГ), активирующий рост и созревание фолликулов яичника, и лютеотропный гормон (ЛТГ), тормозящий эти процессы. Полный перечень таких пар занял бы несколько страниц. Кроме того, почти все гормоны двулики, они могут вести себя и друг с другом, и с эффекторными органами по-разному, в зависимости от ситуации, и быть для кого-то добрым другом, а для кого-то злым недругом.

Так, например, адреналин повышает артериальное давление, но угнетает деление клеток, способствует мобилизации сахара из печени в кровь и тормозит выделение ФСГ. Серотонин способствует повышению кровяного давления, усиливает перистальтику кишечника, но тормозит моторику желудка, угнетает секрецию соляной кислоты. Гастрин стимулирует желудочную секрецию и секрецию поджелудочной железы, усиливает сокращения желудка, стимулирует проходимость желчи по желчным ходам, но снижает артериальное давление и замедляет частоту дыхания.

Более того, эффект действия гормона зависит и от дозы. Тот же серотонин в больших дозах повышает артериальное давление, в малых - снижает его. Прогестерон в больших дозах тормозит выделение ЛТГ, в малых - стимулирует этот процесс. Если к тому же учесть, что и сама концентрация всех гормонов в течение суток не является постоянной величиной, а колеблется в зависимости от самых разных причин, то остается только поражаться совершенству тех регуляторных механизмов, которые днем и ночью, в течение всей жизни мудро руководят своими темпераментными подопечными.

Темперамент гормонов (если можно употребить по отношению к ним это слово) действительно воистину безудержен. Американские ученые провели демонстративный опыт. У здорового человека 25 лет с помощью чувствительных радиоиммунологических

методов с применением компьютерной обработки в течение суток каждый час брали каплю крови из пальца и исследовали содержание в сыворотке крови 30 различных жизненно важных гормонов. Тем самым практически каждый его шаг, поступок, действие отражалось в гормональном "зеркале". Настроение, физические нагрузки, восприятие происходящих событий, взаимоотношения с людьми, увлеченность работой и т. п. - все фиксировалось компьютером в цифровых величинах количества гормонов именно в данный момент времени. Через сутки у исследователей в руках была подробная карта поведения "волшебных молекул" за прошедший день. То, что они увидели, превзошло все их ожидания. Ни о какой примерности поведения не могло быть и речи. Страсти бушевали. Пляска гормонов потрясала организм.

Квалифицированных врачей различных специальностей (терапевтов, психиатров, онкологов, хирургов, невропатологов) попросили прокомментировать полученные данные, причем им сказали, что эти анализы не от одного человека, а от 24 больных с неясными диагнозами. Все специалисты были единодушны: в организме пациента с такими выраженными гормональными изменениями существует патологический процесс. Причем каждый из консультантов поставил свой достаточно серьезный диагноз. А ведь испытуемый человек был здоров, то есть регуляторные механизмы полностью компенсировали гормональные реакции, возникающие при общении с внешним миром. Компенсировали самостоятельно, за счет внутренней ауторегуляции, без дотации извне в виде лекарств и лечебных процедур.

Значит, управляя функциональной активностью эндокринных клеток, можно в значительной мере способствовать успеху лечения различных заболеваний.

Невидимые помощники кислорода

В сентябре 1981 года в Москве в гостинице "Космос" проходил Международный конгресс по гипербарической медицине. В советской столице, где функционирует крупнейший в мире Центр гипербарической оксигенации, собрались ученые из разных стран, посвятившие свою жизнь изучению возможностей лечения различных болезней в барокамере кислородом под повышенным давлением.

Широкое применение этого метода в лечебной практике позволило спасти множество человеческих жизней при таких смертельно опасных заболеваниях, как газовая гангрена, столбняк, стафилококковая пневмония. Благодаря барокамере многие женщины с пороками сердца ощутили радость и счастье материнства. Значительно вырос процент благополучных исходов при операциях на сердце для замены клапанов. Об этих успехах шел заинтересованный разговор на форуме медиков. Так же откровенно обсуждались ограничения и неудачи многообещающего метода.

Специалисты знают, что круг заболеваний, при которых применяется гипербарическая оксигенация (ГБО), достаточно широк. А вот эффективность метода непостоянна: при одних и тех же заболеваниях она может быть или высокой, или низкой. Да и параметры воздействия кислорода под повышенным давлением очень неодинаковы. В клиниках их подбирают эмпирически. Больные переносят одни и те же нагрузки по-разному, зачастую при совершенно отличающихся друг от друга патологических процессах используются одни и те же параметры, отсюда различен и лечебный эффект.

В чем же дело? Как объективизировать подбор режимов ГБО? Как найти в организме человека именно ту струну, на которой чудодейственный кислород может с присущим

ему блеском исполнить свою партию? И должна ли она быть сольной? Может быть, гораздо ярче и сильнее она прозвучит с оркестром?

В 1963 году в Куйбышев приехал из Челябинска молодой 38-летний профессор-хирург Г. Ратнер. Его пригласили заведовать клиникой факультетской хирургии медицинского института. Сейчас заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Г. Ратнер - один из ведущих советских хирургов, автор многих новых методов лечения, известных монографий, член международных научных обществ. Вся творческая жизнь этого талантливого ученого пронизана новаторскими идеями, поисками новых методов лечения больных, не обязательно чисто хирургических, но и дополняющих их. Именно он является пионером применения метода гипербарической оксигенации в нашей стране.

В один из воскресных дней более 20 лет назад около старой заволжской пристани профессор увидел отслужившую свой срок водолазную барокамеру. Собрав энтузиастов - врачей и студентов, он привез ее в клинику и организовал первое в стране отделение гипербарической оксигенации. Сейчас это отделение превратилось в межобластной центр, оснащено новыми современными камерами, но первая из них, любовно называемая "старушкой", занимает почетное место и продолжает лечить больных. В клинике профессора Г. Ратнера тоже не всегда все шло гладко, и врачи искали новые пути решения трудностей в лечении различных заболеваний кислородом. В 1980 году была создана научная группа, которая решила выяснить, не являются ли клетки, синтезирующие гормоны АПУД-системы, теми структурно-функциональными звеньями, через которые можно усилить лечебное действие ГБО.

Для начала провели экспериментальные исследования, позволившие выяснить поведение отдельных апудоцитов при действии ГБО. Оказалось, что клетки ведут себя неодинаково - некоторые усиливают свою активность и начинают продуцировать повышенные количества гормонов, другие - наоборот, снижают свою деятельность. Проще говоря, среди эндокринных клеток есть любители кислорода, а есть и такие, у которых он не вызывает положительных эмоций. Но равнодушных к нему нет вообще. Математики на основе многочисленных данных, полученных при изучении различных параметров давления, времени, количества сеансов, создали математическую модель поведения клеток АПУД-системы в условиях барокамеры.

Оценив результаты первых опытов, сотрудники клиники вполне резонно задумались: коль скоро кислород под повышенным давлением меняет ритм деятельности всех без исключения эндокринных клеток и тем самым уровень содержания гормонов, то как же можно проводить лечение таким, получается, мощным фактором, не учитывая наступающих при этом изменений эндокринного статуса?! Может быть, попробовать сделать кислород и гормоны союзниками в лечении? Зачем кислороду исполнять сольную партию, пусть лучше звучит оркестр, где кислород будет солистом, а гормоны - аккомпаниаторами.

Уже первые репетиции этого "ансамбля" оказались успешными. Взяли для изучения три заболевания, которые по возникновению, клиническим проявлениям и исходам были не похожи друг на друга. Но их объединяло одно - в патогенезе (механизме развития) гормональные нарушения играли далеко не последнюю роль. Это язвенная болезнь желудка, облитерирующий эндартерипт (тяжелое заболевание артерий нижних конечностей, приводящее к их гангрене) и перитонит - гнойное воспаление брюшины. Нарушения каких же гормонов играют роль в их возникновении и развитии? Для язвенной болезни желудка это гастрин, серотонин и соматостатин. Для эндартериита - адреналин и

норадреналин. Для перитонита - так называемые "медиаторы воспаления" - серотонин, гистамин, адреналин и норадреналин.



При язве желудка отмечается гиперпродукция гастрина, что приводит к самоизъязвлению слизистой оболочки, а недостаток серотонина уменьшает выработку слизи, защищающей эпителий желудка от переваривающего действия гастрина

При язве желудка отмечается гиперпродукция гастрина, что приводит к самоизъязвлению слизистой оболочки, а недостаток серотонина уменьшает выработку слизи, защищающей эпителий желудка от переваривающего действия гастрина. Соматостатина, так же как и гастрина, вырабатывается больше, он тормозит регенераторные процессы, не дает клеткам размножаться и тем самым закрыть язвенный дефект. Следовательно, чтобы достичь успеха в лечении язвенной болезни, необходимо снизить выработку эндокринными клетками желудка гастрина и соматостатина и усилить синтез серотонина. Зная, как ведут себя соответствующие апудоциты, синтезирующие эти гормоны при ГБО, математики рассчитали сочетание параметров давления кислорода, времени и количества сеансов, оптимальных для создания такого эндокринного статуса. И что же? Союз кислорода с гормонами оказался успешным. Оркестр звучал стройно и сильно. В группе больных, подвергнутых лечению по новой методике, результаты были в несколько раз лучше, чем у больных, лечившихся по параметрам, подобранным эмпирическим путем.

Такие же положительные результаты были получены и при другой патологии. Снижение продукции адреналина и норадреналина у больных эндартериитом усиливало, лечебное действие кислорода. Соответствующие режимы действия барокамеры при перитоните в подавляющем большинстве случаев позволили "выключить из игры" медиаторы воспаления, снизить их синтез и тем самым оборвать гнойный процесс. Сочетание лечения с современным радиоиммунологическим анализом позволило конкретизировать режимы воздействия для каждого больного и контролировать процесс воздействия кислорода под повышенным давлением в течение всего курса лечения больных в барокамере.

Новое направление целенаправленного лечения больных с использованием гормонотропных свойств кислорода под повышенным давлением, о котором было

доложено на Московском конгрессе, вызвало большой интерес специалистов разных стран. Оно сейчас с успехом используется и развивается дальше как у нас в стране, так и за рубежом, а в клинике профессора Г. Ратнера продолжают неутомимо искать другие, новые пути решения еще не решенных задач.

Защитник сладкоежек

Среди многих гормонов, вырабатываемых в живом организме, есть один, который на протяжении вот уже более 50 лет привлекает широкое внимание исследователей. Сейчас он даже переживает свое второе рождение. Это инсулин.

Первым и единственным местом его выработки, как считалось до недавнего времени, была поджелудочная железа, но оказалось, что не она одна. Его близнецы - инсулиноподобные факторы - в последние годы были обнаружены в печени, почках, эндотелии сосудов, головном мозге, слюнных железах, гортани, вкусовых сосочках языка. Инсулин также находят в растениях, дрожжах, бактериях. И круг интересов инсулина стал заметно шире при детальном анализе. Если раньше ученые полагали, что его единственной функцией является снижение содержания сахара в организме, то сейчас известно его регулирующее влияние на процессы клеточного деления и дифференцировки, рост опухолей, обмен белков и жиров и на многие другие метаболические реакции и физиологические функции. Эти обстоятельства еще больше "подогрели" интерес к нему. В научной литоратуре возник самый настоящий инсулиновый бум. Наверное, и нам будет небезынтересно поближе познакомиться с ним - гормоном, который еще называют "трижды первым". Почему? Потому что инсулин был ПЕРВЫМ гормоном, для которого была установлена пептидная природа. Это был ПЕРВЫЙ пептид, первичная структура которого была расшифрована, и он явился ПЕРВЫМ гормоном, который удалось получить синтетическим путем.

История открытия инсулина отражает последовательность усовершенствования методических приемов научного познания, прошедшего длительный и трудный путь от простого наблюдения до чрезвычайно сложных аналитических подходов.

Еще в древней Греции врачам были известны заболевания, протекающие с обильным выделением мочи (мочеизнурением). Эти болезни стали именовать "диабетом" (в переводе с греческого - "протекающие сквозь"). Название сохранилось до сих пор, хотя сейчас установлено, что диабет может быть двояким - сахарным и несахарным. Сахарный диабет встречается гораздо чаще, и поскольку именно он связан с инсулином, то и речь дальше пойдет только о нем.

Известный английский врач Т. Виллпс (который, кстати, был и одним из учредителей Лондонского королевского общества) славился своей любознательностью. В стремлении выяснить истину его ничто не могло остановить. Именно он впервые связал развитие диабета с повышенным уровнем сахара в организме. Прибором для этого ему послужил один из самых надежных и чувствительных аппаратов - собственный язык. Попробовав на вкус мочу диабетиков, Виллис убедился в том, что она сладкая. Но на эту находку Виллиса как-то не обратили должного внимания, восприняв ее как причуду почтенного медика. И только через 100 лет после Виллиса другой английский врач П. Добсон установил, что в моче диабетических больных содержится сахар - глюкоза.

Возник вопрос: с чем связано повышение уровня сахара при диабете? Где находится тот контролер, который перестает выполнять свои прямые обязанности - следить за концентрацией глюкозы в организме? Понять это опять помог случай.

Немецкие ученые И. Меринг и О. Минковски занимались изучением роли поджелудочной железы в процессе пищеварения. Каково же было их удивление, когда однажды утром, придя на работу и заглянув в операционную, где с вечера была оставлена собака, у которой накануне удалили поджелудочную железу, экспериментаторы увидели, что она вся была облеплена мухами. Осмотрен животное, они поняли, что мух привлекал сахар, в избытке содержащийся в моче собаки. Предприняв, теперь уже специальные, исследования, немецкие ученые в 1889 году убедительно показали, что у собак с удалёнными поджелудочными железами развиваются все признаки сахарного диабета, приводящие их к скорой смерти. Так была раскрыта конспирация поджелудочной железы. Оставалось узнать хозяина этого подполья.

Долгое время, несмотря на усиленные поиски, ему удавалось скрываться. Но в 1916 году английский физиолог Э. Шарпи-Шефер предположил, что группы железистых клеток, лежащие в поджелудочной железе в виде островков, обнаруженные впервые в 1869 году немецким патологом П. Лангергансом и получившие его имя, производят гормон, регулирующий уровень сахара в крови. Шарпи-Шефер предложил назвать гипотетическое вещество инсулином (от латинского insula - островок).

Первые попытки выделить неизвестный гормон из островков Лангерганса "успеха не имели. Однако эти неудачи тоже внесли свой вклад в будущие открытия. Именно благодаря им ученые предположили, что гормон должен иметь белковую (пептидную) природу, поскольку причиной неудачного выделения молено было считать возможность разрушения искомого белка собственными протеолитическими ферментами поджелудочной железы.

В обычный день 1920 года, когда 29-летний сотрудник университета Западного Онтарио (Канада) Фредерик Баптинг читал в одном из научных журналов статью о том, что при закупорке протока поджелудочной железы атрофируются клетки, продуцирующие пищеварительные ферменты, он даже не предполагал, что эти сведения приведут его к награде, о которой мечтает каждый ученый - Нобелевской премии. Причем приведут скоро - всего лишь через три года. Он не знал, что именно ему будет принадлежать слава первооткрывателя инсулина, он работал...

Заинтересовавшись данными, изложенными в статье, Ф. Бантинг вспомнил об экспериментах русского ученого Л. Соболева, который еще в начале XX века установил, что диабет не связан с перевязкой протока поджелудочной железы. Бантинг, повторивший опыт Соболева, убедился в том, что действительно при нарушении протока поджелудочной железы островки Лангерганса сохраняются. Тогда он решил попытаться выделить гормон не из нормальных, а из тех поджелудочных желез, у которых были перевязаны протоки, предохраняя тем самым инсулин от ферментативного расщепления.

Свою идею Бантинг рассказал известному канадскому естествоиспытателю Дж. Маклеоду - руководителю кафедры физиологии университета в Торонто. Маклеод горячо поддержал намерения Бантинга и вместе со своей хорошо оснащенной лабораторией предоставил в его распоряжение помощника - студента 5-го курса Чарлза Беста - хорошо зарекомендовавшего себя молодого исследователя, искусно владевшего химическими методами определения сахара в крови. Успех пришел быстро. Уже в августе 1921 года они получили очищенные препараты гормона и убедились в его сильном лечебном действии на собаке, страдавшей тяжелой формой экспериментального диабета. Вскоре исследователи научились выделять инсулин из поджелудочных желез телят и коров. Фармацевтические заводы стали производить в больших количествах этот гормон,

получая сырье для него на мясокомбинатах. Сотни тысяч больных смогли пользоваться мощным средством борьбы с тяжким недугом.

В 1923 году за выдающиеся исследования Ф. Бантинг и Дж. Маклеод получили Нобелевскую премию. Свою часть премии Бантинг поделил с Бестом. После открытия инсулина Фредерик Бантинг проработал только 18 лет... В самом расцвете творческих сил трагически оборвалась жизнь выдающегося ученого, которому миллионы людей обязаны жизнью. В 1941 году в возрасте 50 лет он погиб в авиационной катастрофе.

Первое введение инсулина больному сахарным диабетом было осуществлено в январе 1923 года - через 17 месяцев после открытия гормона. Такой короткий срок может служить примером, достойным подражания при внедрении современных результатов исследования в практику здравоохранения. С тех пор инсулин лечит больных. А больных, нуждающихся в нем, много. Недаром сахарный диабет называют "болезнью цивилизации". В настоящее время, по данным ВОЗ, на Земле насчитывается более 70 миллионов человек, страдающих этим заболеванием. В СССР при обследовании 25 тысяч лиц старше 35 лет у 1,4 процента был обнаружен явный сахарный диабет и у такого же количества людей - скрытая его форма. Среди каждых 580 рожениц одна больна сахарным диабетом. Помимо того, что диабет без лечения протекает с тяжелыми осложнениями, у беременных женщин без соответствующей терапии он может послужить причиной врожденных уродств и тяжелых нарушений обмена новорожденных детей.

Несмотря на сильный лечебный эффект инсулина, его применение весьма ограниченно. Во-первых, потому, что действует он только при введении в кровь (то есть инъекциях), и при этом лечебный эффект сохраняется лишь в течение 4-6 часов. Затем инъекции необходимо повторять. Во-вторых, при передозировке инсулина возникает серьезное осложнение - гипогликемия (резкое падение содержание сахара). Иногда снижение концентрации сахара может быть так выражено, что наступает гипогликемический шок с потерей сознания, судорогами, требующий принятия экстренных реанимационных мер. А снизить дозу инсулина - значит не получить желаемого лечебного эффекта. Для достижения оптимального воздействия и отсутствия осложнений необходимо контролировать лечение. Доза инсулина, получаемая больным, должна строго коррелировать с содержанием сахара в сыворотке крови пациента. Реально этого добиться трудно, так как препарат вводят несколько раз в день, а анализы делают время от времени.

Где же выход? Ученые ищут новые, более надежные, эффективные и безопасные методы лечения диабета. Ищут аналоги - заменители инсулина. Еще в 1942 году было обнаружено сахаропонижающее действие производных стрептоцида. На их основе были созданы новые лекарства для диабетиков - бутамид, глибенкламид и другие. Их принимают внутрь, они не вызывают аллергических реакций (ведь инсулином больные пользуются не человеческим, хотя сейчас пытаются наладить синтез человеческого инсулина биотехнологическим путем). Однако, к сожалению, только один из трех больных сахарным диабетом может обходиться без инсулина. Так что пока попытки заменить инсулин равными ему по эффекту препаратами полным успехом не увенчались.

В связи с этим проблема дозирования гормона и увеличения продолжительности его действия остается актуальной. В последние годы разработан ряд препаратов инсулина с пролонгированным (удлиненным) эффектом. Так, для повышения устойчивости инсулина к разрушающим его ферментам гормон соединяют с особым белком - протамином, получаемым из семенников рыб. Присоединение к этому комплексу цинка образует нерастворимую в воде соль. Полученный таким образом препарат "протамин-цинк-

инсулин" после однократной инъекции оказывает сахаропонижающий эффект на 30- 36 часов.

Сейчас усиленно ведутся работы по созданию липосом - микроскопических капсул из жироподобных веществ, заполняемых лекарствами. Такие капсулы могут с успехом заменить инъекционные методы лечения. Их маленькие размеры (диаметр 14-15 нанометров) позволяют свободно проникать через стенку кишечника в кровь. Первые попытки введения в организм инсулиновых липосом оказались успешными.



Сейчас усиленно ведутся работы по созданию липосом - микроскопических капсул из жироподобных веществ, заполняемых лекарствами

Несомненный интерес для радикального решения проблемы дозирования представляет создание искусственной поджелудочной железы. Такие разработки уже реализуются в практике. Подобные аппараты состоят из датчика, вживляемого под кожу, который следит за концентрацией сахара, микрокомпьютера, дозатора и насоса, впрыскивающего инсулин в брюшную полость. Дороговизна и пока еще довольно большой вес (400 граммов) ограничивают применение этих моделей. Перспективны и идеи трансплантации

поджелудочной железы под кожу человека. Для преодоления трансплантационного иммунитета пересаживается не целый орган от взрослого организма, а культура инсулинпродуцирующих В-клеток поджелудочной железы, заключенная в капсулу, проницаемую для сахара и инсулина, но непроницаемую для белков, вызывающих иммунологическую реакцию отторжения. Последние два направления успешно развиваются в НИИ трансплантологии и искусственных органов АМН СССР под руководством члена-корреспондента АМН СССР В. Шумакова.

Без инсулина организм существовать не может. И дело не только в том, что при этом происходит накопление сахара со всеми вытекающими отсюда трагическими последствиями, но и в необходимости инсулина для обеспечения самых разных физиологических процессов, начиная от регуляции обмена углеводов и кончая клеточным делением, развитием и размножением живых организмов.

Многообразие форм участия инсулина в процессах жизнедеятельности определяет широту мест его синтеза. В последние годы даже удалось показать, что эритроциты являются депо инсулина и осуществляют по отношению к этому гормону транспортную функцию, перенося его в различные органы и ткани.

При нормальной работе поджелудочной железы и достаточной выработке инсулина сладкоежки могут быть спокойны. Однако и они должны помнить мудрое напутствие Козьмы Пруткова: "Излишество вредит" - и не потреблять углеводы без разбору, ни в чем себя не ограничивая. Ученые показали, что длительное неумеренное потребление сладостей "расхолаживает" инсулярный аппарат, деморализует его и приводит к халатности инсулина, который перестает твердо отстаивать интересы организма. Так что, хоть инсулин и друг сладкоежек, но, как гласит пословица: "Доверяй, но проверяй", и если есть возможность не съесть конфету или пирожное, поверьте, что лучше от них отказаться и тем самым убедиться в своей силе воли.

Сердечные тайны

Есть в организме человека орган, пользующийся особым вниманием. Это наш "вечный двигатель" сердце. Именно оно - источник жизни, с ним олицетворяют чувства, характер, его состоянием определяют помыслы, мечты, стремления. Да и вообще вся жизнь людей в длинной многовековой истории человеческого общества издавна связывалась с сердцем. Когда мы говорим "добросердечный человек", "легко или тяжело на сердце", "сердцем почувствовал", мы уже тем самым выделяем сердце из общего перечня всех органов и отводим ему особое место в нашей жизни.

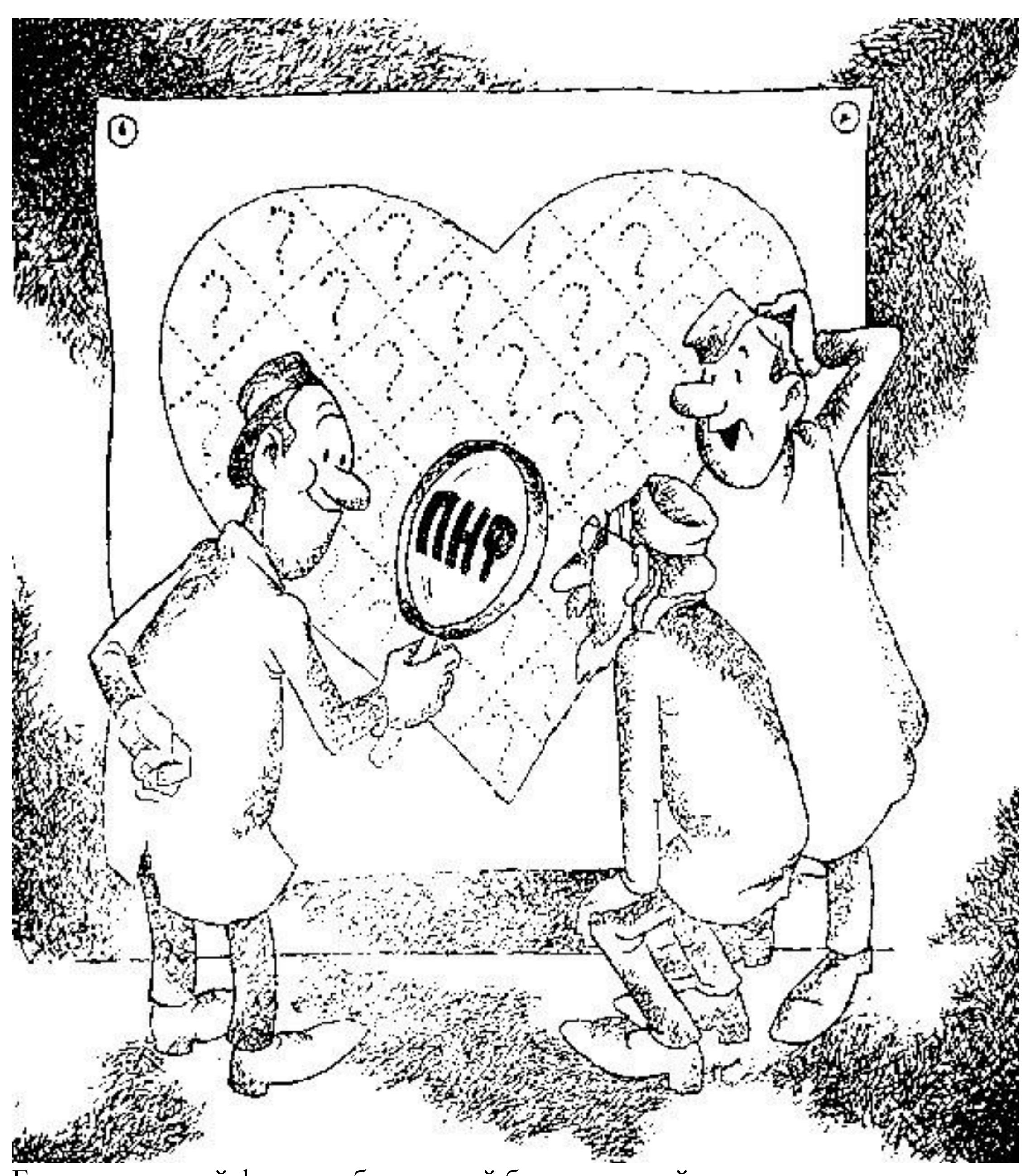
Если подходить формально и считать, что сердце, как впервые в 1628 году написал древнеримский врач и анатом В. Гарвей, не что иное, как насос, перекачивающий кровь, то даже эта его функция уже настолько важна и уникальна, что дает право относиться к нему с должным уважением.

Работая без устали, сердце в течение всей жизни перекачивает кровь и днем и ночью. Почему оно не устает и не останавливается? Откуда оно знает, с какой скоростью сокращаться и когда менять свой ритм? Что заставляет его поддерживать общий объем циркулирующей крови равномерно в артериальном и венозном руслах? Таких вопросов можно задать десятки.

До 50-х годов нашего столетия ответ на все вопросы был однозначен: регуляция деятельности сердца осуществляется нервно-рефлекторными механизмами. И это правда.

Но только ли ими? И все ли проявления сердечной деятельности контролируются нервной системой? Ведь, например, для поддержания кровяного давления на строго определенном уровне необходимо участие, наряду с внутренними механизмами самого сердца, и клеток надпочечника и канальцевого аппарата почек. Но ведь трудно даже представить существование такой сложной (и просто длинной!) рефлекторной дуги, которая бы замыкала сердце через надпочечники с почками. Сама собой напрашивалась гипотеза о существовании в сердце какого-то химического фактора, участвующего в регуляции объема циркулирующей крови, давления крови, выведении из организма натрия, калия и воды. Косвенно об этом свидетельствовал и факт увеличения выведения из организма натрия и воды при растяжении верхних отделов сердца у экспериментальных животных.

Если химический фактор, обладающий биологической активностью, в сердце существует, то где он может находиться? Подозрение стали вызывать описанные в 60-х годах нашего века американцами Б. Кишем, Дж. Джеминсоном и Дж. Паладе электронно-плотные гранулы в мышечных клетках предсердий, очень похожие на секреторные гранулы эндокринных клеток. И действительно, при проведении тщательных сравнительных исследований в 1974 году группа канадских ученых из университета в Монреале во главе с М. Кантеном и Ж. Жене установила структурное сходство этих гранул с эндокринными гранулами апудоцитов гипофиза и поджелудочной железы.



Если химический фактор, обладающий биологической активностью, в сердце существует, то где он может находиться?

Проведенные авторадиографические исследования с введением в организм животных меченых аминокислот позволили установить пептидную природу этих гранул. Не имея подходов к прямой идентификации пептидного гормона, синтезируемого в гранулах предсердий, исследователи предприняли "обходной маневр" - решили посмотреть, существует ли зависимость между изменением количества секреторных гранул в миокардиальных клетках и такими важными физиологическими процессами для саморегуляции деятельности сердца, как выведение из организма воды и натрия. Эксперименты подтвердили такую связь: сотрудник Парижского университета П. Атт в 1976 году обнаружил увеличение количества гранул в мышечных клетках сердца при гипонатриевой диете животных, а в 1981 году в Королевском университете Кингстона (Канада) А. де Болд и Х. Зонненберг установили быстрое, кратковременное, но значительное увеличение диуреза (выведения жидкости из организма) и натрийуреза у крыс с введенным гомогенатом предсердий других крыс. Пептидный фактор, содержащийся в гомогекате, решили назвать предсердным натрийурическим фактором (ПНФ). Таким образом, впервые появились основания считать сердце эндокринным

органом. Уже упоминавшиеся нами Марк Кантен и Жак Жене так и назвали свою статью о ПНФ, опубликованную в журнале "Scientific American", "Сердце - эндокринная железа".

Познакомившись накоротке с новым гормоном, ученые решили детально разобраться с его родословной и способностями. В июне 1983 года М. Каитен, Ж. Жене и Р. Натт сумели выделить, очистить и впоследствии синтезировать ПНФ. Он оказался полипептидом, состоящим из 28 аминокислотных остатков. Совсем недавно был идентифицирован геи, кодирующий синтез ПНФ, налажен биотехнологический выпуск этого гормона и моноклональных антител к нему. Получение специфических антител к ПНФ дало возможность в короткие сроки изучить распределение ПНФ в организме человека и животных и оценить его биологические эффекты.

Клетки, вырабатывающие ПНФ, не являются истинно эндокринными. Это - кардиомиоциты (мышечные клетки предсердий), которые в процессе своего развития приобрели специфическую функцию эндокринных клеток - способность синтезировать гормоны. Подобные кардиомиоциты - не единственный и далеко не уникальный пример клеток-сфинксов, или, как их еще называют, клеток-химер, сочетающих одновременно структурные и функциональные черты клеток различных тканевых типов. Мы уже упоминали о том, что способность к синтезу гормонов присуща и остеобластам (костным клеткам), и гепатоцитам - клеткам печени, и некоторым клеткам крови - моноцитам, тромбоцитам, эозинофилам, лимфоцитам. Это не случайно. Тем самым проявляются ауторегуляторные свойства клеточных структур - заложенный природой механизм их быстрой (иногда моментальной) адаптации к изменяющимся условиям существования. Кардиомиоциты, синтезирующие ПНФ, - прекрасный пример проявления природой той функциональной разумности, которая не перестает поражать ученых и конструкторов. Признавая это, они создали особую науку - бионику, разрабатывающую технологические механизмы на основе устройства и функционирования биологических систем.

Саморегуляция работы сердца - "вечного двигателя" человеческого организма, далеко еще не познана. Во многих странах и лабораториях группы различных специалистов разгадывают его тайны. Настойчивость и целеустремленный поиск способствуют успеху. Открытие ПНФ - еще один важный этап в этом неустанном поиске.

Итак, ПНФ находится в секреторных гранулах мышечных клеток предсердий. Обладая важными биологическими свойствами - способностью менять ритм деятельности сердца через иоино-натриевые механизмы, которые, в свою очередь, включают целую цепь обменных процессов, он, как верный страж порядка в организме, готов в любую минуту по первому зову прийти на помощь. Что же служит сигналом к его выбросу в кровь и началу его деятельности? Пусковым фактором, как установили ученые, является растяжение кардиомиоцитов. Как только увеличивается объем циркулирующей крови в силу различных причин (например, при физических нагрузках, эмоциональных переживаниях - прилив крови при волнениях, родовой деятельности и т. п.), сразу увеличивается концентрация ПНФ в крови. Причем это повышение довольно значительно. Так, у экспериментальных животных при создании стрессорной ситуации уровень ПНФ возрастает в 10-20 раз, у больных сердечными пороками с увеличенным объемом циркулирующей крови концентрация ПНФ в крови повышается в 6-8 раз.

Увеличение содержания ПНФ сразу же влечет за собой уменьшение концентрации натрия в содержимом почечных канальцев, что, в свою очередь, стимулирует выработку почками особого гормона - ренина, который ответственен за изменение уровня артериального давления. Патология выработки ренина лежит в основе многих форм гипертонической болезни, особенно развившейся в молодом возрасте. Кардиомиоциты, регулируя

выработку ПНФ, "следят" за изменением концентрации ренина и тем самым контролируют уровень артериального давления в организме.

ПНФ также определяет тонус сосудистой стенки, участвует в процессах изменения калибра сосудов путем влияния на мышечную стенку артерий и вен. И если добавить, что ПНФ действует на процессы переноса кальция на мембраны кардиомиоцитов, которые лежат в основе возбудимости и сократимости миокарда, то становится очевидным, что именно ПНФ является универсальным регулятором всех проявлений сердечной деятельности. Как раз этим объясняется такой повышенный интерес к данному гормону, наблюдаемый сейчас не только среди теоретиков, но и среди клиницистов-кардиологов. Он уже находит выход в практику.

В последние годы ведутся обширные исследования по изучению возможности применения ПНФ в качестве лекарственного средства для лечения различных заболеваний сердца. Так, имеются данные о хорошем терапевтическом эффекте ПНФ при гипертонии, застойной сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца после перенесенных инфекций и инфаркта миокарда.

ПНФ способен связываться с различными структурными элементами ресничного тела глаза и принимает непосредственное участие в регуляции внутриглазного давления. Это открывает новые методические возможности в успешном лечении такого тяжелого и распространенного заболевания, как глаукома, которая ежегодно приводит к слепоте десятки тысяч человек.

Поскольку ПНФ существенно влияет на выделение солей и воды почками, в последние годы начали изучать возможность его применения у больных с соответствующей патологией.

Поиск ведется, но существует еще много препятствий на пути создания лекарственных препаратов на основе ПНФ. Пока еще неизвестны все факторы, вызывающие выброс ПНФ из кардиомиоцитов, неясны механизмы воздействия ПНФ на почечные канальцы. К сожалению, пока еще не разработаны надежные методы получения аналогов ПНФ, способных избирательно связываться с теми или иными структурами, что крайне необходимо для прицельного лечения различных заболеваний. Эти вопросы требуют своего выяснения. И здесь есть все основания для оптимизма. Ведь решение подобных частных проблем гораздо проще, чем установление фактов о наличии ПНФ (предсердного натрийурического фактора) и его локализации.

Можно надеяться, что к концу XX столетия медицина получит новые мощные кардиотропные лекарственные препараты, которые будут успешно применяться при лечении различных заболеваний.

Так история с загадочным незнакомцем ПНФ опять подтверждает революционизирующую роль эндокринологии в современной биологии и медицине.

С "убийц" срывается маска

Органы кроветворения (селезенка, костный мозг) и сама кровь очень богаты различными клеточными элементами. Это и эритроциты - красные кровяные тельца, переносящие кислород, и лейкоциты, с которыми связана антимикробная функция крови, и лимфоциты - особые клетки, защищающие организм от любого чужеродного влияния.

Среди лимфоцитов в середине семидесятых годов нашего столетия были обнаружены клетки, в цитоплазме которых содержалось большое количество секреторных, гранул (их так и назвали - большие гранулярные лейкоциты - БГЛ). БГЛ обладали удивительной, только им присущей функцией - они убивали опухолевые клетки. Достаточно было к культуре опухолевых клеток прилить взвесь БГЛ, как опухолевые клетки погибали. Причем, что интересно, БГЛ не обладали видовой специфичностью и действовали на клетки любых опухолей. Например, мышиные БГЛ убивали опухолевые клетки и у подобных им животных, и у крыс, кроликов, собак и т. д. Ученые были ошеломлены установленным фактом и назвали эти клетки естественными киллерами (от английского слова killer - убийца). С тех пор интерес к киллерам растет день ото дня, количество опытов по изучению их противоопухолевых свойств, проведенных в различных вариантах, не поддается подсчету, и какие бы модификации экспериментов ученые ни придумывали, киллеры всегда убивают опухолевые клетки. Казалось бы, все - наконец-то найден путь к успешному излечению рака - вводи взвесь киллеров в опухоль, и она рассосется! Увы, нет. В жизни все посложнее, чем в сказке, и те же волшебники-киллеры, побеждающие раковые клетки-злодеи, успешно сражались с ними только в культуре тканей, а в живом организме работали гораздо хуже. Что же мешает им действовать в живом организме? Какие механизмы надо выключить (или включить), чтобы сделать их такими же активными, как в условиях лабораторного эксперимента?

Для ответа на этот вопрос нужно найти разгадку другого: за счет чего киллеры поражают опухоль? В этих двух направлениях ученые и устремили свои поиски. Пройден большой путь. За короткий срок уже расшифровано их строение, описаны различные их типы, всесторонне изучены их биохимические свойства, найдены специфические протеолитические ферменты, способствующие расплавлению мембраны опухолевых клеток и оголяющие их. Опухолевые клетки тем самым становятся доступными воздействию активных противоопухолевых факторов киллеров.

Но свою главную загадку киллеры хранят строго. Что же это за активный фактор, так чудесно побеждающий опухоль? Его истинного лица пока никто не знает. Оно в маске. Несмотря на энергичные попытки, ученые сорвать ее не смогли, но заглянуть под нее все-таки удалось.

Помните, мы писали, что в киллерах есть секреторные гранулы? Это свойство и отличает их от других лимфоцитов. Но ведь случайного ничего не бывает. Если есть гранулы, значит, в них что-то хранится? А если в гранулах содержится какое-то вещество, следовательно, оно необходимо для выполнения какой-то функции? Эту абстрактную последовательность вопросов мы конкретизировали применительно к антиопухолевым свойствам киллеров. Проблема, требующая своего разрешения, зазвучала так: не содержится ли в секреторных гранулах какое-то биологически активное вещество, которое действует на опухоль разрушающе?

Постановка такого вопроса оказалась настолько серьезной, что требовала отложить все дела и взяться за ее разрешение. И группа сотрудников Института медицинской радиологии АМН СССР решила попробовать приоткрыть лицо киллеров, спрятанное под таинственной маской. Хотя маска тщательно скрывала его, что-то неуловимо знакомое угадывалось в общих очертаниях скрытого лика. Что же? Чем дольше и внимательнее смотрели мы на фотографии "убийц", тем меньше и меньше оставалось сомнений в том, что "родимые пятна" киллеров - гранулы - очень похожи на гранулы эндокринных клеток - апудоцитов. Возражения некоторых исследователей (они считали их лизосомами - особыми клеточными структурами, содержащими ферменты, переваривающие чужеродные частицы, попавшие в клетку) были поколеблены тем, что специфическая

электронно-микроскопическая реакция (так называемый уранафинный метод), характерная для гранул эндокринной природы, оказалась положительной по отношению к гранулам киллеров. А тут появилась и дополнительная улика - японские ученые И. Тсутсуми и И. Шиода в 1984 году сообщили о том, что специфический маркер естественных киллеров - антиген Leu-7 положительно реагирует и с мембранами эндокринных клеток. Оставалось подтвердить возникшее подозрение. Что мы и сделали.



С 'убийц' срывается маска

Из крови людей особым способом была выделена фракция естественных киллеров. На этой фракции была проведена иммуногистохимическая реакция с использованием специфических антисывороток против различных 17 гормонов. Реакция оказалась положительной в трех случаях: с антисыворотками против серотонина, мелатонина и β-эндорфина. В остальных 14 случаях она была отрицательной. Таким образом, впервые был установлен принципиально новый научный факт - естественные киллеры способны синтезировать гормоны.

Электронно-микроскопические исследования показали, что эти гормоны содержатся именно в секреторных гранулах. Воодушевленные успехом, исследователи решили Попытаться ответить на второй вопрос: связана ли выработка серотонина, мелатонина и β-эндорфина в гранулах киллеров с их цитотоксическими антиопухолевыми свойствами?

В последующих экспериментах определилось наличие прямой связи между действием киллеров на опухолевые клетки и синтезом гормонов в их гранулах. При слиянии клеток-киллеров с опухолевыми клетками на электронно-микроскопическом уровне было видно, как гранулы проходили через мембрану киллеров и внедрялись в опухолевые клетки, вслед за чем наступала деструкция последних.

Несмотря на интересные данные, полученные в ходе экспериментов, успех нельзя считать полным. Это только хорошее предисловие, пролог к основным действиям, которые могут разыграться очень успешно, если их продуманно и правильно поставить. Теперь все зависит от режиссеров и актеров, труппа должна быть сильной и разносторонней. Дело в том, что хотя серотонину, мелатонину и β-эндорфину присущи довольно выраженные антиопухолевые свойства, однако несомненно, что противоопухолевый эффект действия

естественных киллеров не связан только с ними. Ведь и до этого изучалось действие данных гормонов на опухолевый рост. Было отмечено, что в ряде наблюдений они замедляют рост опухолей, но результативность их действия не идет ни в какое сравнение с эффектом киллеров: последние всегда убивают опухолевые клетки!

Исследования продолжаются. Мы полагаем, что серотонин, мелатонин и β-эндорфин участвуют в цитотоксическом эффекте, возможно модулируя (то есть создавая условия) осуществление киллерного действия. Но в киллерах скорее всего "прячется" еще какой-то волшебник пептидной природы. Может быть (и вполне вероятно, что это так), он нам еще вообще неизвестен. Но его обязательно надо найти. Здесь нужна кооперация квалифицированных специалистов различного профиля: патологов, онкологов, биохимиков, морфологов и т. п. Если этот волшебник действительно существует и при проверке покажет свои уникальные способности без промаха убивать опухолевые клетки, тогда появятся все предпосылки, чтобы "приручить" его и привлечь к борьбе против рака. Ну что же, впереди увлекательный поиск с находками и потерями, успехами и неудачами, радостями и разочарованиями, но цель поставлена, и будем к ней идти.

Организм - фабрика лекарств

Любое лекарство вредно. "Как, удивится читатель, - лекарства же лечат!" Совершенно правильно лечат, но одновременно оказывают и отрицательное действие на организм. Просто из двух зол выбираешь меньшее - борешься с болезнью, закрывая глаза на мелкий вред другим, здоровым органам. Но из малого слагается большое, поэтому все большее и большее внимание ученых привлекают идеи поиска лекарств в самом организме, другими словами - использование естественных эндогенных продуктов в качестве лекарственных препаратов.

Действительно, уже обнаружено немало лекарств, синтезируемых в самом организме. Это уже знакомые вам эндорфины и другие гормоны, используемые в клинической практике (инсулин, кортизол, гормон роста, соматостатин и др.), витамины. Совсем недавно сотрудники Национального центра психического здоровья США сообщили об обнаружении в головном мозге человека веществ, родственных транквиллизаторам - препаратам о успокаивающим действием.

В последние годы появляются работы об идентификации одних и тех же химических продуктов, в том числе и гормонов у животных и растений. Недавно группа американских авторов сообщила об обнаружении в растениях инсулина и других биологически активных веществ. Кажущиеся на первый взгляд парадоксом, эти сведения свидетельствуют о единстве живого мира, об унитарности происхождения жизни на Земле и создают почву для более успешного поиска естественных лекарственных средств.

Среди лекарственных препаратов важное место занимают сердечные гликозиды - вещества, содержащиеся в растении наперстянке. Эти лекарства широко применяются для лечения сердечно-сосудистых расстройств, связанных с нарушениями ритма и сердечной проводимости. В нашей лаборатории была предпринята попытка выявить эндогенные (собственные) источники синтеза веществ, обладающих физиологическими и фармакологическими свойствами, характерными для сердечных гликозидов. Медицинские и социальные последствия успеха этого поиска очевидны. Регулируя активность продукции таких веществ в организме, можно предупреждать и успешно лечить нарушения деятельности сердца, не прибегая к помощи сердечных капель и пилюль.

Проведенные на собаках исследования показали, что в организме существуют клеточные источники выработки сердечных гликозидов. Клетки, продуцирующие эти вещества, располагаются в различных отделах головного мозга, стенке предсердий, печени и поджелудочной железе. Таким образом, впервые были получены данные о наличии эндогенных клеточных источников синтеза веществ, подобных сердечным гликозидам, в живом организме. По аналогии с эндорфинами - эндогенными аналогами морфия растительного происхождения, сердечные гликозидоподобные вещества, синтезирующиеся в организме, можно обозначить термином "эндокорзиды" (эндогенные сердечные гликозиды).

Выделение эндокорзидов и выяснение их химической природы - дело ближайшего будущего. Но уже сейчас ясно, что обнаружение эндогенных источников возможного синтеза сердечных гликозидов открывает новое перспективное направление в исследованиях по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

С каждым годом фабрика лекарств в организме продолжает расширяться. Растут новые цеха, осваиваются новые мощности, модернизируются конвейерные линии. Научно-технический прогресс, охватывая все большие и большие сферы жизни человеческого общества, не только активно вторгается в биологию и медицину, но и использует их достижения. Совсем недавно возникла новая отрасль современной индустрии - биотехнологическая промышленность. Дрожжи, микробы, бактерии, вирусы, культуры клеточных колоний успешно работают по программам, заданным учеными, синтезируя белки, гормоны, ферменты, витамины, необходимые народному хозяйству.

Возможно, наступит такой день, когда закроется последняя аптека. Люди прекратят принимать лекарства, а врачи научатся лечить болезни, используя не фармацевтические средства, а сам организм, его обширные кладовые с огромным запасом чудесных молекул. Фантазия? Пока да, но в пей очень много реального...

Феромоны - гормоны общения

Эндокринная клетка, синтезируя определенный гормон, посылает с ним клетке того или иного органа "руководство к действию".. Иными словами, гормоны - это слова и фразы в химическом языке жизни, средство общения различных органов между собой. Но гормоны могут выполнять координирующую роль и в поведении живого существа. Они определяют взаимоотношения даже в мире животных, стоящих на низших ступенях эволюционной лестницы, - у птиц, рыб, насекомых.

Такие вещества, которые выделяются особыми клетками у животных, имеющие характерную для гормонов пептидную или стероидную структуру и специфически влияющие на поведение или физиологическое состояние других представителей того же вида, названы феромонами (от греческого phero - несу и hormao - привожу в движение, возбуждаю).

Феромоны - это гормоны общения. Они тоже служат химическими почтальонами, передают информацию. Только не от клетки к клетке, а от одних особей к другим. Разнообразие феромонов велико. Существуют половые феромоны, обеспечивающие встречу и узнавание особей разного пола и стимулирующие половое поведение; феромоны тревоги; следовые феромоны; агрегационные феромоны, вызывающие скопления большого числа особей; территориальные феромоны. Наиболее важны феромоны для насекомых. Они играют в их жизни исключительно важную роль,

регулируя всю сложную систему иерархии в колонии, активность и характер деятельности различных каст насекомых.

Феромоны даже в минимальных концентрациях обладают чрезвычайно сильным запахом. Улавливая его, животные реагируют определенным образом, что и отражает непосредственную связь между феромонами и гормонами. Если гормон - это замок, запирающий и отпирающий определенную дверь, то феромон - ключ к нему. Представители различного пола по-разному воспринимают запахи, отсюда их неодинаковая реакция па один и тот же феромон. Ученые установили, что мужчины и женщины обладают неодинаковым обонянием. В парфюмерии в качестве фиксатора при приготовлении различных кремов и лосьонов широко применяется особое вещество - экзальтолид. Физиологи убедительно пока зали, что женщины его ощущают, а мужчины нет, они вообще не знают, как пахнет это вещество. Но если мужчинам ввести женский половой гормон, они становятся чувствительными к запаху экзальтолида и к другим, ранее неведомым для них веществам. Свидетельством того, что различие в ощущениях запахов определяется именно половыми органами, является и тот факт, что девочки до наступления половой зрелости тоже не ощущают запах экзальтолида.

Мужские и женские особи благодаря феромонам и сами пахнут по-разному. Например, специфический запах у пчелиных маток привлекает самцов настолько сильно, что ощущается ими даже на расстоянии нескольких сот метров. Интересно, что феромоны, определяющие этот запах, не только способствуют привлечению самцов, но и заставляют их спариваться с матками. Классический опыт, демонстрирующий это явление, описан во многих учебниках по физиологии. Если смочить кусочек бумаги секретом желез пчелиной матки и подвесить его на уровне полета пчел (примерно на высоте 5 метров), то трутни будут стараться спариться с этой мнимой маткой.

Самки шелкопряда выделяют феромон бомбикол. Его название произошло от латинского наименования тутового шелкопряда - Bombyx mori. Для его идентификации исследователям пришлось удалить пахучие железы у более чем 300 тысяч самок шелкопряда, из которых путем многоразовых экстракций выделили 4 миллиграмма феромона. Эта поистине гигантская многолетняя работа увенчалась успехом. Ученые показали, что бомбикол - чрезвычайно активный феромон. Достаточно одной миллионной доли пикограмма (а 1 пикограмм равен миллионной доли грамма) феромона, чтобы самец шелкопряда пришел в возбужденное состояние.

Половые феромоны очепь быстро нашли широкое применение в сельском хозяйстве. С их помощью удается заманить на ограниченную территорию большое количество вредных насекомых, подлежащих уничтожению, и воздействовать на них определенным специфическим химическим веществом. Использование феромонов значительно повышает эффективность борьбы с вредителями й удешевляет проведение подобных мероприятий. Так, например, достаточно посадить в ловушку одну самку жука-пилильщика (вредителя древесины), чтобы в очень короткий срок в ней оказалось до 11 тысяч самцов! Чем не пример коварства и любви?!

Способствуя уничтожению вредных насекомых, феромоны оберегают от гибели полезных или безвредных особей, которые, не реагируя на безразличные для них запахи, остаются вне ловушек или зон, подвергаемых химической обработке.

Феромоны играют определяющую роль в возникновении сообществ и организации взаимоотношений между их членами. Особенно это заметно в пчелиных семьях. Феромон гераниол, запах которого неудержимо влечет трутней к матке во время брачного периода,

способен предотвращать появление новых маток в улье. Виляющий танец пчел, определяющий поведение особей во время сбора цветочного нектара, также реализует свою информацию через выработку феромонов.

Английские ученые К. Бутлер и Дж. Симпсон показали, что пчелиная матка выделяет особое гормональное вещество, которое она передает рабочим пчелам в тот момент, когда они ее кормят. До тех пор, пока этот гормон воспринимается в достаточных количествах всеми рабочими пчелами, они чувствуют себя спокойно и не выводят новых маток. С увеличением численности пчелиной семьи гормона, выделяемого маткой, не хватает на всех рабочих пчел, и это служит сигналом к разделению рода: старая матка улетает с отделившимся роем, а остальные пчелы начинают кормить личинок "молочком" - смесью секрета своих слюнных желез с медом. При этом способе кормления развивается пчелиная матка. Как только замена произошла, оставшихся подрастающих личинок пчелы прекращают кормить подобным образом, а переходят на кормление их пыльцой. При таком варианте кормления из личинок вырастают рабочие пчелы. Р. Каллоу и П. Джонстон, соотечественники Бутлера и Симпсона, выделили, а затем искусственно синтезировали феромон, выделяемый пчелиной маткой. Его применение в пчеловодстве позволяет регулировать роение пчел и тем самым целенаправленно вмешиваться в жизнедеятельность этих очень полезных представителей животного мира.

Феромоны регулируют общественные связи не только у насекомых и животных. Даже у человека феромоны служат специфическими настройщиками поведения людей, зачастую проявляемого бессознательно. Американские гинекологи описали наблюдения поразительной синхронизации менструального цикла у девушек, живущих в замкнутых сообществах (например, в общежитиях колледжей). Специалисты считают, что в основе этого явления лежит выработка определенных феромонов, взаимно регулирующих физиологические процессы, протекающие в организме женщины.

Очень активно пользуются химическим гормональным языком муравьи. Их экзокринные железы вырабатывают множество разнообразных феромонов. Так, у красного муравья - соленопсиса, играющего роль вожака в муравьином царстве, открыта железа Дюфура, названная по имени зоолога, впервые описавшего ее. В ней вырабатывается феромон, который метит путь муравья. Насекомое выпускает его, прижимаясь к земле, и тем самым направляет рабочих муравьев в сторону пищи или к месту строительства нового муравейника. В лабораторных условиях создавали на бумаге искусственные лабиринты, смоченные растворами феромонов, извлеченных у красных муравьев, и рабочие муравьи всегда шли по смоделированному следу. Увеличивая количество феромона, выделяемого железой Дюфура, можно добиться того, что практически все муравьи, населяющие муравейник, покинут свое жилище и перейдут в то место, где заканчивается след соленопсиса.

Запахи феромонов, синтезируемых муравьями разных типов, существенно отличаются друг от друга. Многочисленные эксперименты показали, что муравьи реагируют только на свои, присущие им вещества. Если перед жилищем муравьев искусственно нанести следы чужого феромона, никакого изменения в укладе их жизни не произойдет.

Кроме следовых феромонов, муравьи вырабатывают еще много разных биологически активных веществ. Среди них - феромон тревоги. Если рабочего муравья, выполняющего роль часового (у муравьев есть и такие обязанности), потревожить, тут же его встревоженное состояние передастся другим сородичам и в течение 1-2 минут вся колония муравьев будет взбудоражена. Причина этого - выделение особых гормональных веществ муравьями-дневальными.

Описанные феромоны - основные для муравьев. Но, кроме них, у этих насекомых вырабатываются вещества, стимулирующие муравьев к другим функциям, например к уходу за своими собратьями, обмену пищей, выкармливанию молоди, сбору отбившихся муравьев и даже к ритуалу обслуживания "царицы" муравейника.

Обоняние, по-видимому, единственный способ получения информации муравьями из внешнего мира. Даже за умершим муравьем они продолжают ухаживать, как за живым заболевшим. Поскольку зрение у муравьев фрагментированное, их не смущает неподвижность и скрюченный вид погибших сородичей. Только через 2-3 дня, когда умерший муравей начинает выделять специальные феромоны его относят на кладбище. Если на живого муравья нанести "феромон смерти", то его тоже, несмотря на отчаянное сопротивление, выбросят за пределы муравейника. Конечно, будучи живым, он поползет назад, но его опять удалят, и так будет продолжаться до тех пор, пока прошедший дождь не смоет с бедняги мизерные остатки подобного клейма.

Феромоны тревоги выделяют также и рыбы и другие водные животные. Э. Фриш впервые в 1938 году описал реакцию испуга у рыб, а Э. Кульцер и В. Пфейфер в 1957-1962 годах определили, что она вызывается действием специфических гормональных веществ, выделяемых поврежденной кожей раненых особей. Феромоны испуга вырабатываются у рыб в особых колбовидных клетках, имеющихся повсеместно па коже. Если из кожи испуганных рыб выделить экстракт, то подмешивание его в соотношении 1:50000 в аквариум с другими рыбами вызывает у них соответствующую тревожную реакцию.

Каждое живое существо обладает инстинктом сохранения своего жилища. У животного роль сторожевых служб играют опять-таки феромоны. И действуют они подчас не хуже, чем искусственные запоры. Так, у многих видов оленей и антилоп в предглазничных железах вырабатываются особые вещества, запах которых отпугивает других животных от той территории, где олень потерся мордой о дерево. У барсуков феромоны жилища вырабатываются железами, находящимися у основания туловища. Животные прижимают заднюю часть тела к камням или стволам подрубленных деревьев, и тем самым оставляют свою метку, служащую пограничным столбом их суверенной территории.

Личинки морских желудей - своеобразных представителей ракообразных, проплавав определенное время в воде, должны прикрепиться к камням для того, чтобы, создав "домик со створками", обеспечить развитие взрослых особей. Но как им найти хорошее удобное место? Очень просто. Оказывается, о них позаботились собратья. Предшественники оставляют свой след опять же с помощью феромона. Запах этого вещества личинки не воспринимают. У них нет органов обоняния. Но есть гораздо более сложные анализаторы, "ощупывающие" конфигурацию белковых молекул. Удивительно?! Ни физики, ни химики пока не имеют такого высокочувствительного прибора. Еще один пример роли эндокринных механизмов регуляции в развитии бионики.

Изучение феромонов продолжается. Являясь потенциально эффективными средствами управления поведением животных, они уже сегодня используются в народном хозяйстве и в еще большей степени принесут ощутимую пользу в животноводстве и других важных отраслях агропромышленного комплекса в будущем.

Чего не знал Дарвин?

Чарлз Дарвин знал многое. Но в тот день 1880 года, когда он со своим сыном Фрэнсисом изучал влияние света на изгибы проростков злака, великий биолог даже не предполагал, что мог бы стать автором еще одного выдающегося открытия: впервые обнаружить

гормоны у растений. Правда, в 1880 году биология только вступала в эпоху развития эндокринологии и понятия "гормон" не существовало, поэтому у автора "Происхождения видов" не было теоретических предпосылок для такого суждения.

Опыт Дарвина был прост. У проростков злаковых растений есть колеоптиль - первый зародышевый лист, который, подобно футляру, защищает почку проростка и первым пробивает почву. Поместив светонепроницаемые цилиндрические стеклянные экраны на колеоптили, Дарвин с сыном обнаружили, что, хотя свет воспринимает только верхушка проростка и изгибается под влияпием этого, точно такой же изгиб возникает в экранированной зоне, расположенной ниже верхушки. Анализируя эти наблюдения, Дарвин в своей книге "О способности растений к движению", опубликованной в 1881 году, высказал предположение (и как впоследствии оказалось, был совершенно прав) о том, что свет вызывает активизацию какого-то химического фактора, который проходит от верхушки в глубь колеоптиля и вызывает специфический эффект.

Идея великого биолога о "ростковых веществах" дала толчок к проведению многочисленных экспериментов по проверке этого предположения. Они длились много лет, и только в 1928 году датский ботаник Ф. Вент получил убедительные данные об образовании в верхушках колеоптилей злаков биологически активного вещества, способного к диффузии и контролирующего рост нижележащих зон.

Это вещество было названо ауксином (от греческого auxanomai - расти) и явилось первым идентифицированным растительным гормоном, открытие которого, по существу, совершило переворот в сельском хозяйстве, поставив его на рельсы химизации.

Если Венту принадлежит честь обнаружения первого гормона растений, то саму концепцию растительных гормонов (фитогормонов) выдвинул в 1927 году советский ученый академик Н. Холодный. Отдавая дань уважения двум известным ученым, концепция гормональной регуляции жизнедеятельности растений именуется в учебниках и руководствах по ботанике теорией Вента-Холодного.

Справедливости ради следует отметить, что хотя ауксины были открыты намного позднее, чем первые гормоны животных, указания на существование растительных гормонов содержались и в работах конца прошлого века. Так, В. Бейеринк в 1888 году связывал развитие листьев у ивы с действием, как он писал, "ростового фермента". Немецкий естествоиспытатель Ф. Фиттинг сообщал в работах 1909-1910 годов об обнаружении им в пыльце орхидеи вещества, вызывающего отцветание цветка. Позднее было установлено, что это - гормон, идентичный ауксину. Изучив химическую природу вещества, Ученые убедились в том, что он и по химической структуре соответствует гормональным веществам, являясь производным аминокислоты триптофана, близким по строению к одному из активнейших гормонов животных - серотонину.

Ауксины, как и другие фитогормоны, вызывают разнообразные физиологические эффекты. Кто из нас не радуется распусканию почек у деревьев весной и быстрому росту молодых побегов? Это "дело рук" ауксина. Мягкое падение листьев осенью тоже зависит от ауксина - он застилает землю красно-желтым ковром листвы.

Функциональные свойства ауксина нашли широкое применение не только в сельском хозяйстве, но и в... военном деле. США в ходе агрессии во Вьетнаме использовали синтетический ауксин для преждевременного опадения листвы, что, естественно, затрудняло маскировку сил освобождения. Искусственные аналоги ауксина используются в садоводстве и огородничестве для борьбы с сорняками, ускорения созревания плодов и

ягод. Рациональное применение ауксинов способствует получению стабильных урожаев из года в год, улучшает сахаристость таких фруктов, как ананасы и виноград.

С помощью ауксинов была решена проблема приживаемости черепков айвы в Афганистане. Из-за особенностей почвы там плохо укоренялись саженцы. Обработка их ауксином способствовала быстрому и сильному росту корней, благодаря чему теперь эти фруктовые деревья нормально растут и плодоносят.

Известно, что в пауке большое значение для обнаружения новых фактов имеет объект исследования. Так было и в истории с растительными гормонами. В то время как в Европе обнаружили ауксины в злаковых растениях, в Японии, работая с рисом, сумели открыть другой класс фитогормопов - гиббереллины. Своим названием они обязаны грибу, именуемому Gibberella, который достаточно часто поражает растения риса. Больные растения усиленно растут, стеблям их недостает жесткости и упругости и поэтому длинные всходы теряют вертикальное положение и полегают. Японцы называют их "баканэ" - бешеные всходы. В течение нескольких веков причина этой таинственной болезни оставалась неясной. В 1912 году японский ботаник Т. Савада предположил, что в этом повинно какое-то вещество, выделяемое грибом-паразитом. В 1926 году его ученик С. Куросава подтвердил правильность взглядов своего учителя, доказав, что обработка здоровых растений экстрактом гиббереллы вызывает симптом баканэ.

"Выделив и очистив в 1938 году два соединения, вызывающие поражения риса, и назвав их гиббереллинами Д и В, ученые стали искать подобные вещества в высших растениях, не поражаемых этим грибом. Поиски увенчались успехом. Природные гиббереллины были обнаружены сначала в незрелых семенах и плодах. Сейчас известно уже более 50 гиббереллинов, идентифицированных в растениях.

Гиббереллины, как и другие гормоны, способны творить чудеса. Карликовые культуры кукурузы они превращают в гигантов. Кустовую фасоль делают вьющейся. Придают стреловидную форму листьям хризантем, что значительно повышает их ценность на цветочном рынке. В сельском хозяйстве эти гормоны используются для улучшения прорастания семян, ускорения цветения и усиления плодоношения фруктовых деревьев.

Заманчивые и не совсем обычные перспективы в разведении овощей и фруктов открываются в связи с обнаружением еще одного класса растительных гормонов - цитокининов, которые получили свое название из-за присущего им свойства стимулировать цитокинез - клеточное деление. Их открыл в 20-х годах нашего столетия немецкий ботаник Г. Габерландт. Ему же принадлежит идея, казавшаяся раньше, мягко говоря, нелепой, но впоследствии нашедшая совершенно блестящее подтверждение. Габерландт предложил выращивать изолированные растительные ткани на искусственных питательных средах. Понадобилось несколько десятилетий, прежде чем были разработаны подходящие среды, установлены компоненты, которые они должны были содержать, но дальше, чем культивирование отдельных растительных клеток, дело не шло. Не шло до тех нор, пока не попробовали добавить в питательные среды ауксин и цитокинины. Результат окапался поразительным. В короткий срок были получены оптимальные соотношения ауксина и цитокининов, открывшие возможность практически неограниченно долго не только культивировать растительные ткани разного происхождения на синтетических средах, но в выращивать на них отдельные растения. Наверное, читая это, многие читатели вспомнят один из сюжетов программы "Время", посвященный выращиванию помидоров японскими селекционерами на синтетической губке, пропитанной и орошаемой составом, секрет которого не раскрывался.

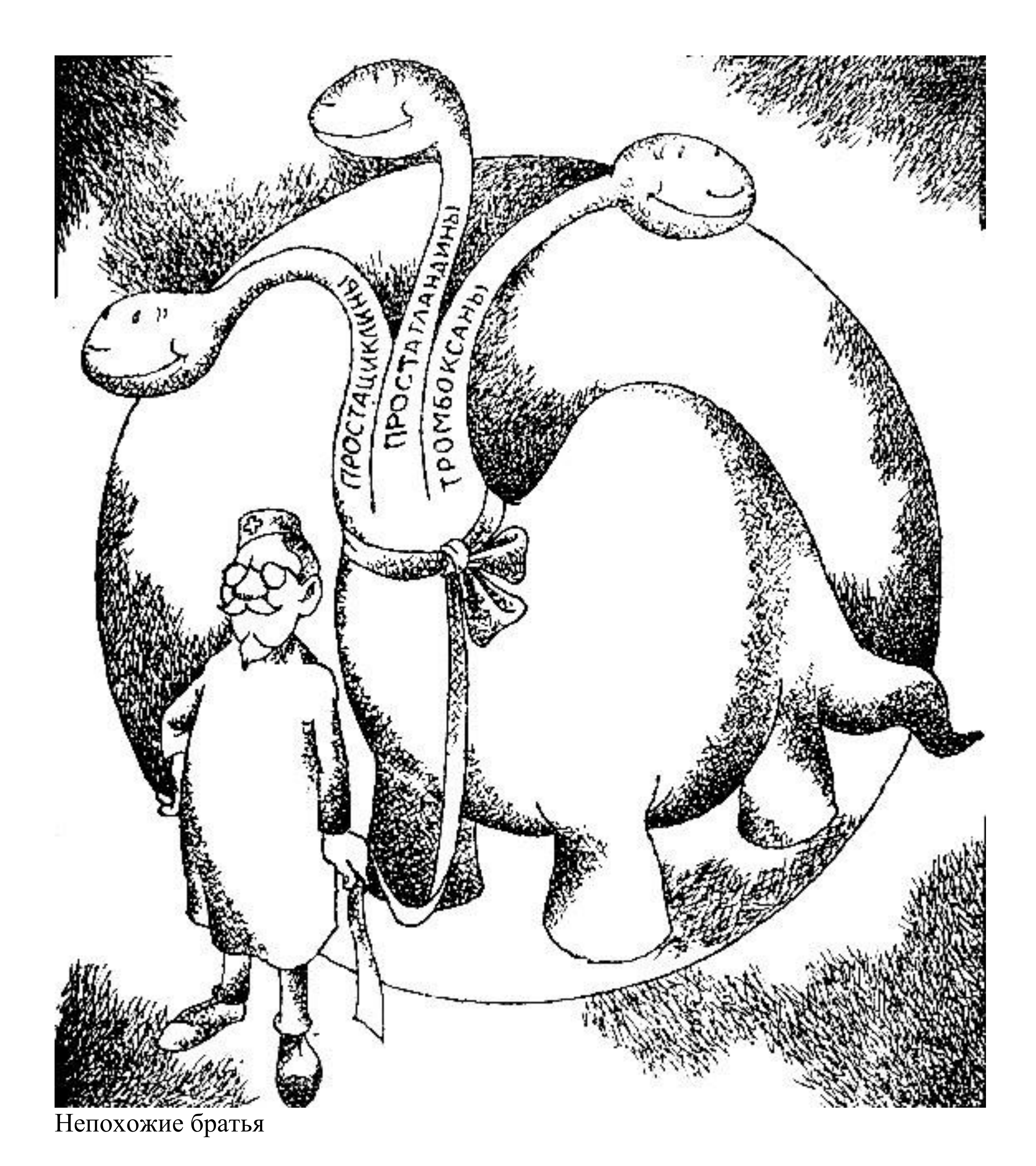
Конечно, мы не можем знать всех компонентов этого состава, но в том, что в него входят ауксин и цитокинины, сомневаться не приходится.

Цитокинины не могут функционировать без ауксина. Они без него беспомощны, как слепые котята без кошки. А в присутствии ауксина они показывают разные фокусы. Например, если пожелтевшие листья опрыскивать водным раствором цитокинина, они молодеют - восстанавливают свой зеленый цвет, становятся упругими и жизнеспособными. Быстрое увядание срезанных цветов объясняется прекращением притока цитокининов из корня. Если в воду добавить синтетический цитокинин, цветы будут стоять свежими намного дольше.

В тканях растений обнаружен еще один гормон - абсцизовая кислота. Она участвует в регуляции роста и старения растений. Специфический эффект действия абсцизовой кислоты, который служит биологическим тестом ее обнаружения в тканях, - закрытие устьицев листьев. Недавно французские биохимики обнаружили абсцизовую кислоту в головном мозге свиней и крыс. При введении экстракта абсцизовой кислоты из мозга животных в растения происходило закрытие устьицев листьев. Роль растительного гормона в центральной нервной системе животных пока неясна. Отсутствие параллелей между концентрацией абсцизовой кислоты в ткани мозга и характером пищи, потребляемой животными, свидетельствует о том, что этот гормон синтезируется в организме свиней и крыс, а не поступает с растительной пищей.

Заканчивая рассказ о фитогормонах, хочется еще раз подчеркнуть, что тезис натуралистов: "В природе все едино" - приобретает с каждым днем все большее и большее подтверждение.

Непохожие братья



Непохожие братья

Каждый период в истории науки связан с определенными, присущими тому времени методическими приемами. Так и в эндокринологии. В конце XIX - начале XX века ученые очень активно занимались поиском биологически активных веществ в водных или спиртовых экстрактах различных органов. Процедура поисков была по сегодняшним понятиям весьма примитивна: измельчался какой-либо орган до состояния гомогенной кашицы, к ней добавляли воду или спирт, а затем отфильтрованный экстракт вводили другим животными наблюдали за оказываемым им физиологическим действием. Справедливости ради надо отметить, что эти эксперименты сыграли значительную роль в развитии эндокринологии. Именно так были открыты многие гормоны.

Удивительные явления

Ученые исследовали самые разные органы: почки, селезенку, печень, легкие, надпочечники. Постепенно очередь дошла и до предстательной железы (простаты) - органа, играющего очень важную роль в осуществлении нормальной деятельности мужского полового аппарата. В ней вырабатывается особый секрет, способствующий

подвижности сперматозоидов. Без него они теряют свою активность и не способны оплодотворить яйцеклетку.

При исследовании экстрактов из простаты различных животных и человека обнаружилось, что в них содержится какое-то вещество, способное понижать кровяное давление. Первое сообщение о том было сделано в 1906 году, и примерно в это же время (в 1910 году) австрийский гинеколог Б. Шик описал удивительное явление, которое, к сожалению, как это бывает, не приняли всерьез. Оно было заново переоткрыто только в 1957 году. Но не будем забегать вперед. Что же обнаружил Шик? Действительно, установленный им факт отдавал мистицизмом: венский врач сообщал, что во время менструаций у женщин в поту рук появляется вещество, от которого... быстро вянут розы. Это вещество Шик назвал менструальным ядом. Стремясь убедить недоверчивых коллег, он собрал и описал разрозненные сведения о таких, казалось бы, нелепых вещах, как, например, предотвращение женщиной в период менструаций брожения вина и теста, или о том, что в менструальной крови обнаруживается вещество, оказывающее токсическое действие на цветы примулы. Эту серию наблюдений он опубликовал в известных научных журналах под общим названием "Фитофармакологическое изучение менструального токсина".

Однако, как мы уже отмечали, наблюдения Шика не были приняты с должным вниманием. Их оценили только в 1957 году, когда английский физиолог В. Пиклес, вооруженный современными аналитическими методами, не только подтвердил данные Шика, но и химически идентифицировал "менструальные токсины". Они оказались уже известными к тому времени простагландинами - чрезвычайно активными биологическими веществами, которые впервые были обнаружены в простате (отсюда их название).

История обнаружения простагландинов в предстательной железе развивалась непросто. Первый этап ее случаен, он не планировался заранее и представляет собой уже неоднократно описанный пример того, как, нацелившись на одно, ученый в ходе экспериментов может получить данные, которые впоследствии приведут к качественно новому открытию.

В 1931 году шведские биохимики У. Эйлер и Дж. Гаддэм открыли существование в слизистой оболочке кишечника неизвестной ранее белковой гормональной субстанции, названной ими веществом Р. Оно снижало кровяное давление и стимулировало сокращение кишечника. Будучи знакомым с работами о том, что в простате и семенной жидкости человека и животных существует какое-то биологически активное вещество, способное понижать кровяное давление и вызывать сокращения матки, Эйлер предположил, что им является вещество Р. Предприняв специальные исследования, шведский ученый установил, что неизвестный гормон в половых органах не может быть веществом Р, поскольку активный субстрат экстрактов простаты и семенных пузырьков в модельных химических экспериментах вел себя не как белок, а как жирорастворимая кислота.

Эйлер назвал этот гормон "простагландином", разработал надежные способы очистки этого вещества от других биологически активных субстанций и передал все материалы для дальнейшей работы своему ученику - молодому сотруднику Каролинского университета в Стокгольме С. Бергстрему. Бергстрем оправдал надежды своего Учителя. В 1936 году он начал второй этап работ по разгадке тайн простагландинов, этап трудный, многолетний, прерванный войной, но в конце концов увенчавшийся Успехом. Бергстрем со своими сотрудниками сумел получить простагландины в кристаллическом виде, определил химическую структуру 13 из них и провел первые испытания, показавшие, что

даже в дозах, составляющих миллионные доли грамма, эти вещества оказывают сильное разнообразное воздействие практически на все органы и функции организма.

Так были открыты новые гормоны. И опять научный мир по достоинству оценил успех эндокринологов. Высоким признанием ценности открытия Бергстрема для биологии и медицины явилось присуждение ему в 1982 году Нобелевской премии.

Жиры тоже нужны

Братья чаще всего похожи друг на друга. Однако встречаются и противоположности. Многое зависит от социальной среды, которая окружает человека с самого детства. Она во многом формирует его сознание, темперамент, привычки. Это среди людей. В мире химических веществ редко можно наблюдать, когда сходные по строению вещества ведут себя совершенно по-разному, проявляют антагонистические свойства, оказывают различный биологический эффект. Ученым зачастую бывает нелегко обнаружить причину этих различий, но природа мудра, создавая непохожих братьев, она пытается защитить организм от всякого рода неполадок в его напряженной работе.

Простагландины как раз и являются примером непохожих братьев. Родителями их являются ненасыщенные жирные кислоты, которые поступают в организм с растительными маслами. Животные жиры в отличие от растительных содержат очень мало ненасыщенных жирных кислот. Не вдаваясь в подробности химических аспектов липидологии - науки о жирах, отметим только два важных момента: первое - в организме животных, кроме рыб, ненасыщенные жирные кислоты не образуются, они поступают только извне с пищевыми продуктами: второе - простагландины в организме образуются исключительно из ненасыщенных жирных кислот.

Ненасыщенные жирные кислоты, кстати, называют еще эссенциальными, то есть жизненно необходимыми. Ранее были установлены их важные функции, связанные с регуляцией процесса свертывания крови, осуществления защитных реакций организма. Теперь ученые поняли, что их биологическое значение связано с синтезом простагландинов.

Если исключить из рациона продукты, богатые ненасыщенными жирными кислотами, организм лишится простагландинов. Готовые простагландины в организм не поступают. Во-первых, потому что в нашей пище их практически нет, во-вторых, даже если представить себе такую фантастическую ситуацию, что мы сможем питаться, например, горгониевыми кораллами - морскими животными, обитающими на дне Карибского моря, содержащими до 0,2 процента от общей массы простагландинов, то и тогда, попадая в организм, они очень быстро перейдут из кишечника в кровь, где тут же будут инактивированы. Простагландины синтезируются в клетках только в момент их необходимости, после этого они сразу же разрушаются. В тканях простагландины не накапливаются и с кровью не разносятся.

Различных типов простагландинов много. Практически они могут образовываться из любых ненасыщенных жирных кислот, которых тоже в избытке. Но основным источником активных простагландинов является арахидоновая кислота. Из нее образуются два основных типа простагландинов: Е и F, из них, в свою очередь, синтезируются последующие простагландины - E1, F1, E2, F2, из этих - А и В. Всего известно 14 типов простагландинов, и у каждого из них свои, не похожие друг на друга свойства, свои точки приложения, свой вклад в биологические процессы.

Мастера на все руки

Что же делают простагландины? Они усиливают силу сердечных сокращений, улучшают ритм деятельности сердца, увеличивают выброс крови, понижают и повышают артериальное давление, увеличивают и уменьшают кровоток во многих органах, снижают секрецию в желудке, стимулируют рвоту, расслабляют и сокращают мышцы бронхов, усиливают тромбообразование, повышают силу сокращений матки при беременности, стимулируют роды, способствуют оплодотворению сперматозоидами яйцеклетки. Простагландины вызывают лихорадку, пульсирующую головную боль, изменяют терморегуляцию. В перечислении свойств простагландинов заметна полярность их биологических эффектов. Это зависит от типа простагландина и является отражением того же принципа антагонистической регуляции функций, о котором говорилось выше.

Мало того, что сами простагландины, будучи ближайшими родственниками, не похожи друг на друга, они имеют еще и сводных братьев, рожденных от общей матери. Их назвали простациклинами и тромбоксанами. Простациклины и тромбоксаны, образующиеся также из арахидоновой кислоты, не ушли далеко от своих родственников - они тоже не дружат между собой, проявляя совершенно противоположные свойства. Простациклины препятствуют образованию тромбов, тромбоксаны - наоборот, активно способствуют этому.

Как видите, необычная способность обнаружилась у арахидоновой кислоты: она может быть "матерью" для трех разных "детей" - простагландинов, простациклинов и тромбоксанов. От чего же зависит выбор пути ее превращений? Оказывается, от места жительства, от того органа, в котором она находится. Простагландины образуются в основном в половых органах, простациклины - в легких, сосудистой стенке, тромбоксаны - только в тромбоцитах. Основным поставщиком (более 90 процентов) нростациклинов являются легкие, из которых они постоянно поступают в кровь, предупреждая образование тромбов и резкое повышение кровяного давления. После обнаружения в 1976-1977 годах английскими учеными С. Монкада, Дж. Вейном, С. Бантингом и работавшим вместе с ними польским исследователем Р. Григлевским нростациклинов легкие стали рассматривать как орган, выполняющий эндокринную функцию.

Тромбоксаны, обнаруженные на год раньше группой шведских биохимиков во главе с Б. Самуэлссоном, синтезируются в тромбоцитах в самом начале тромбообразования, развитие которого после их синтеза резко ускоряется. Обнаруженный механизм антагонистической регуляции формирования тромбов побудил многих фармакологов направить свои усилия на поиск лекарственных средств, обладающих влиянием на синтез нростациклинов и тромбоксанов с целью предотвращения внутрисосудистого свертывания крови, последствия которого могут носить трагический характер.

Тромбоз сосудов очень часто развивается на почве атеросклероза и может привести к инфаркту миокарда, мозговому инсульту и тяжелым поражениям внутренних органов. Изучая механизм образования тромбов при атеросклеротическом поражении сосудов, ученые установили, что в пораженной сосудистой стенке вырабатывается гораздо меньше простациклина. Это нарушает его паритет в пользу тромбоксана. Печальным результатом победы является тромбоз сосудов. Как же помочь простациклину одержать верх над тромбоксаном в этой борьбе.

Ответ не так прост, как кажется. Поскольку и простациклин и тромбоксан образуются из единого предшественника - арахидоновой кислоты, воздействие на нее ни к чему не приведет. Так что прямые боевые наступательные действия здесь не подходят. А вот

обмануть противника можно. Как? Так же, как это принято в разведке - внедрить своего агента, заменив им. врага в его же штабе, И поможет в этом диета. Если больной будет питаться продуктами, содержащими вместо арахидоновой кислоты линолевую, то из нее в организме образуются другие простациклин и тромбоксан, отличные от производных арахидоновой кислоты: простациклин будет активным, тромбоксан - нет.



Тромбоз сосудов очень часто развивается на почве атеросклероза и может привести к инфаркту миокарда, мозговому инсульту и тяжелым поражениям внутренних органов

Подтверждением этому служат наблюдения над эскимосами и датчанами. В силу национальных особенностей у эскимосов Гренландии в крови высоко содержание эйкозопентаенозой кислоты, являющейся последовательным звеном в цепи образования простагландинов из линолевой кислоты. А арахидоновой кислоты у них очень мало. Так вот, атеросклероз у эскимосов практически не встречается, инфаркт миокарда - большая редкость. У жителей Дании - наоборот, количество эйкозопентаеновой кислоты в крови незначительно, а арахидоновой очень много. Атеросклероз в Дании - национальное

бедствие, и довольпо высока частота возникновения инфаркта миокарда, приводящего нередко к смертельному исходу.

Простациклин, как выяснилось, вообще явлчется для сердечно-сосудистой системы верным союзником. Например, было установлено, что он даже в таких небольших дозах, как $1x10^{-7}$ грамма способен значительно повысить кровоток в сердечной мышце и тем самым свести на нет риск возникновения инфаркта миокарда. Ученые из ГДР под руководством профессора В. Ферстера обнаружили, что простациклин и другие простагландины в тысячу раз более эффективны для предупреждения и устранения Нарушений ритма сердца, чем другие лекарственные препараты. Сотрудничество советских и немецких физиологов оказалось плодотворным в изучении способности преотациклина повышать силу сердечных сокращений. Они показали, что простациклин в дозах 10 мкг/мл и меньше повышает сократимость миокарда в два раза. Результаты этих многолетних исследований имеют большое прикладное значение. Во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР под руководством академика Е. Чазова впервые была установлена строгая связь между адаптацией сердца к перегрузкам и образованием в нем простагландинов. В нормальных условиях параллельно с возрастанием нагрузки на сердце повышается уровень синтеза простагландинов в нем - они помогают миокарду в экстремальных условиях справиться с возникшими трудностями. Кроме того, было показано, что с помощью простагландина E_1 в ряде случаев можно предотвратить или значительно уменьшить поражение сердечной мышцы при инфаркте миокарда.

У кардиологических больных всегда в кармане нитроглицерин. Действительно, пока этот препарат является одним из самых эффективных средств для быстрого снятия приступов коронарной недостаточности. Группа советских ученых во главе с членом-корреспондентом АМН СССР А. Вальдманом впервые установила, что нитроглицерин расширяет сосуды сердца за счет усиления синтеза простагландинов.



У кардиологических больных всегда в кармане нитроглицерин

Ученые разных стран, занимающиеся кардиологическими аспектами изучения простагландинов, настойчиво продолжают исследования. Их уверенность в конечном

успехе поисков с помощью этих гормонов методов предупреждения и лечения инфаркта миокарда вполне основательна.

Сладкие муки родов

Рождение ребенка - счастье для матери. Чувство материнства - особое, ни с чем не сравнимое, облагораживающее и душу, и характер, и облик женщины. Именно оно дает нежным, слабым по своей природе женщинам огромную силу духа и воли пройти через все испытания в течение 9 месяцев беременности и их апофеоз - роды. Пройти, чтобы с болью, в "сладких муках" Дать жизнь своему продолжению, своей "плоти и крови" - маленькому человечку, открыть ему дорогу в жизнь.

Наверное, есть какая-то необъяснимая мудрость в том, что природа сделала путь, который должна пройти женщина, чтобы стать матерью, таким непростым и тяжелым. И все-таки врачи считают, что природу стоит немного поправить - они стремятся найти эффективные средства регуляции рождаемости, ослабить интенсивность болей при родах, ускорить их, если они затягиваются.

Существует много различных методов родовспоможения и способов регуляции оплодотворения яйцеклетки. Однако их эффективность еще недостаточно высока. С открытием простагландинов у акушеров и гинекологов появились новые надежды найти союзников среди этих чрезвычайно активных веществ. Оптимизм врачей основывался на данных о том, что большая часть простагландинов синтезируется в половых органах и способна стимулировать сокращения матки, а также создавать благоприятные условия для оплодотворения яйцеклетки. Определенным подтверждением этому послужили результаты исследований по изучению содержания простагландинов в крови и околоплодной жидкости беременных женщин. Было установлено, что количество простагландинов возрастает при выкидышах и уменьшается при ослаблении сократительной деятельности матки во время родов.

Перспективность работ в этом плане представлялась настолько актуальной, что Всемирная организация здравоохранения под своей эгидой проводила и финансировала работу интернационального коллектива высококвалифицированных специалистов из разных стран мира.

Наиболее интересные результаты были получены четырьмя группами исследователей под руководством академика АМН СССР Л. Персианинова (СССР), М. Бигдемана (Швеция), М. Эмбри (Англия) и С Карима (Уганда).

Еще в 1930 году французские исследователи М. Курзрок и Ф. Либ обнаружили, что семенная жидкость оказывает двоякое действие на матку: стимулирующее и расслабляющее. Позднее удалось установить, что эти эффекты связаны с наличием в жидкости простагландинов F и E. Первые возбуждают матку и провоцируют ее сокращения, вторые обладают противоположным действием. Дальнейшие эксперименты позволили уточнить влияние этих гормонов. Оказалось, что многое зависит и от самого органа: беременная матка реагирует па простагландины по-иному, чем небеременная. Акушеры давно заметили, что возбудимость матки нарастает с каждым днем приближения родов. И чем сильнее выражена сократимость матки, тем меньшая доза простагландинов влияет па этот процесс. Врачей особенно заинтересовало стимулирующее действие простагландинов в ранние сроки беременности в случае, когда возникала необходимость прервать ее, а средства, способные заставить матку сокращаться и тем самым изгнать плод, не действуют.

Проблема разработки эффективных лекарственных методов прерывания беременности не теряет своей актуальности. Во-первых, потому, что в ряде стран существует серьезная угроза перенаселения, во-вторых, в силу различных социальных причин женщины часто не хотят а иногда и не могут) вынашивать ребенка, в-третьих,- достаточно высока пока еще смертность женщин от различных осложнений аборта при его нелегальном выполнении. Информационный бюллетень "Прерывание беременности" (№ 7, 1980), который издается университетом Дж. Гопкинса в Балтиморе (США), сообщает, что главной причиной смерти женщин развивающихся стран в детородном возрасте являются нелегальные аборты, которых ежегодно производится от 15 до 25 миллионов. В 65 странах Азии, Африки и Латинской Америки около 84 тысяч женщин в год погибает от неквалифицированно проведенного аборта. Вот почему получение средств, способных прервать беременность терапевтическим путем без возникновения каких-либо осложнений имело бы огромные положительные медицинские и социальные последствия.

Казалось, простагландины в силу своих свойств способны творить чудеса: по желанию врача или стимулировать сокращения матки и тем самым мешать имплантации яйцеклетки, или, наоборот, расслаблять ее и способствовать развитию плода. Однако, препятствия поджидали ученых и на этом пути. Основные трудности связаны с процессом доставки. Введение простагландинов в кровь или в желудочно-кишечный тракт приводит к быстрому разрушению их, и до своей основной цели - матки - доходит очень незначительная часть этих веществ, не способная повлиять на развитие плодного Яйца.

Увеличение дозы простагландинов до того уровня, который мог бы оказаться эффективным, вызывает серьезные осложнения - сильную головную боль, рвоту, понос. Так что, возникшие препятствия преодолеть нельзя? Поначалу казалось - да. Однако в непреклонной защите наметилась брешь: советские специалисты (Е. Чернуха и другие) показали, что, точно подобрав дозы простагландина Е2 и правильно установив сроки введения его в организм женщины, можно в 97-98 процентах случаев получить желаемый эффект.

Любопытный прием использования простагландинов предложил С. Карим из Уганды - вводить гормоны в околоплодную жидкость. При этом через сутки начинаются роды. Неудобство метода заключается в том, что продолжительность действия простагландинов не очень велика и инъекции приходится повторять. Используя свойство простагландинов оказывать и противоположное действие на матку, ученые пытаются с их помощью лечить некоторые формы бесплодия и привычных выкидышей.

Исследования расширяются год от года. Разрабатываются способы предупреждения различных осложнений, вызываемых простагландинами, определения оптимальных доз и путей их введения в организм. Кроме того, со всей остротой встает проблема, решение которой устранит многие препятствия на пути внедрения "непохожих братьев" в широкую лечебную практику. Речь идет о создании эффективных искусственных простагландинов и их аналогов.

Поиски и находки

Где же достать простагландины? В аптеках их пока не продают. Количеств, которые поступают в организм с ненасыщенными жирными кислотами, достаточно для здорового организма, но ведь мы ведем речь о тех состояниях, когда простагландинов требуется больше. Выделение естественных простагландинов из органов домашних животных не может решить проблемы: для получения нескольких миллиграммов этих чудодейственных веществ необходимо переработать тонны везикулярных желез баранов,

да и сам процесс очистки настолько трудоемкий и многостадийный, что для осуществления такого мероприятия надо затратить баснословно большие суммы денег. Эти обстоятельства заставляют ученых искать более рациональные способы получения простагландинов и их аналогов.

Работы ведутся в двух направлениях: искусственное "получение простагландинов и наработка естественных простагландинов биотехнологическим путем, Оба пути трудные, тернистые, пройти их оказалось не так просто, но первые вехи уже позади, и если спасительная гавань - конец пути - еще не близко, то, по крайней мере, свет маяка уже заметен.

Химическое строение простагландинов установлено. Стало понятно, что источником их образования являются ненасыщенные жирные кислоты. Искусственно синтезировать простагландины оказалось весьма сложно, хотя строение их, казалось бы, довольно простое - они состоят только из атомов углерода, водорода и кислорода. Но вот замкнуть все это в соответствующую цепь в лабораторных условиях химикам удавалось с трудом. Число исследователей и лабораторий, пытавшихся осуществить искусственный синтез простагландинов, очень велико. Но только немногим "счастливчикам" улыбнулась удача. Это - Е. Кори и Дж. Пайк (США), Б. Самуелссон и С. Бергстрем (Швеция), Д. ван Дорп (Нидерланды).

Естественные простагландины получить непросто. Основная причина, как уже отмечалось, - расход очень большого количества первичного сырья и по сравнению с этим практически ничтожный выход активных гормонов. Напрашивался вопрос: а нельзя ли подобрать такие условия, при которых можно было бы осуществлять биосинтез простагландинов из ненасыщенных жирных кислот вне организма? Ученые понимали: ненасыщенные жирные кислоты можно найти в природе в избытке, но что нужно еще? Ответ лежал на поверхности - конечно, ферменты - особые вещества, стимулирующие биологические процессы. Без ферментов невозможен ни один биосинтетический процесс, причем ферменты обязательно должны быть специфическими, строго конкретными для получения тех или иных продуктов. В истории с простагландинами эти ферменты должны строго соответствовать тем, которые содержатся в везикулярных железах - органах, вырабатывающих наибольшее количество простагландинов. Но если ненасыщенные жирные кислоты находятся в растительных продуктах в достаточно больших количествах, то ферментов синтеза простагландинов ни искусственных, ни естественных очищенных Нет.

Что же делать? И тогда Д. ван Дорп в Голландии и С. Бергстрем в Швеции одновременно, но независимо друг от друга пришли к одной остроумной мысли - сделать своеобразный "котел", в который запустить ненасыщенные жирные кислоты и измельченную ткань везикулярных желез животных. Ученые предположили: а вдруг ферменты, находящиеся в тканях и высвободившиеся при измельчении, вступят в контакт с ненасыщенными жирными кислотами и начнут производить простагландины? Сказано - сделано. И "котел" не подвел. Простагландины получались там быстро и четко. Подсыпай продукты... и дело идет. В 1964 году статьи этих авторов сообщили специалистам о новом довольно простом способе получения простагландинов. Следует специально отметить, что при таком методе тратится в сотни раз меньше везикулярных желез животных, чем при получении гормонов непосредственно из них.

Несмотря на то, что в настоящее время практически решен вопрос о наработке простагландинов в достаточном количестве для исследовательских и лечебных целей, их применение в клинике еще представлено очень скромно. Объяснить это отчасти можно

тем, что, казалось бы, наоборот, должно обеспечивать простагландинам широкое использование в медицине - их очень разнообразной и подчас трудно управляемой биологической активностью. При целенаправленном применении их возникает опасность побочных эффектов. Поэтому со всей остротой встает вопрос о создании простагландинов с модифицированными свойствами. Иными словами, нужно научиться получать такие вещества, у которых бы сохранялись полезные свойства и устранялись нежелательные.

В этих поисках уже есть первые успехи. Ими, например, могут гордиться сотрудники лаборатории химии липидов Института биоорганической химии имени М. М. Шемякина АН СССР, руководимой членом-корреспондентом АН СССР Л. Бергельсоном. Сейчас они располагают несколькими типами простагландинов, обладающих определенным действием: абортивным, противосвертывающим, антиастматическим. Такие "измененные" гормоны получают при замене групп в кольце простагландинов. Например, замена 15-гидроксильной группы на атом фтора существенно меняет свойства простагландина - он гораздо более эффективен при необходимости прервать беременность или стимулировать роды. Если "хвост" простагландина $C_{15}H_{17}$ заменить ароматической группировной, то полученное соединение окажется в сотни раз более активным при рассасывании желтого тела в яичнике, выделяющего половой гормон - прогестерон. Такие препараты крайне необходимы акушерам-гинекологам и уже выпускаются промышленностью под названиями "эквимат" и "экструмат".

...Наш рассказ о непохожих братьях - простагландинах, одних из многочисленных героев исследований современной биологии и медицины, не окончен - впереди большая работа. Но нам кажется, работа эта должна завершиться счастливо, и простагландины будут помогать врачам бороться с самыми различными болезнями.

Каталог Дезодоро



Каталог Дезодоро

В крупных музеях, помимо каталога экспонатов, находящихся в залах и запасниках, обязательно имеется каталог Дезодоро - особый перечень отсутствующих ценностей. Да, именно отсутствующих, но необходимых музею для полноты его коллекции. В этом каталоге искусствоведы перечисляют сокровища, находящиеся в других собраниях, и те, которые не обнаружены, но известно, что они были созданы в свое время. Разбросанность экспонатов по разным коллекциям не дает полного представления о творчестве того или иного мастера, об искусстве и культуре определенных исторических периодов.

Собранные в одном месте, они позволили бы всесторонне оценить вклад деятелей искусства и их эпохи в общую сокровищницу человеческой культуры.

В науке каталоги Дезодоро не составляются, хотя специалисты в каждой отрасли знаний прекрасно осведомлены о том, что еще не познано, и так же, как музейные работники, стремятся своими исследованиями "заполнить" пустующие места.

На страницах книги рассказано о том, что эндокринологи уже знают. В нашем "музее гормонов" мы познакомили читателя со множеством удивительных явлений, Во время экскурсий по царству чудесных молекул мы пытались создать стройное представление о мире биологических регуляторов жизненных процессов. У нас в коллекции немало экспонатов, но и многого еще не хватает.

Кое-что в последние годы ученым удалось обнаружить, к чему-то есть определенные предпосылки, а некоторые идеи остаются пока фантазией. Но фантазией реальной, основанной на имеющихся знаниях, пока не воплощенной в конкретные результаты из-за методических трудностей или из-за отсутствия решений частных вопросов, но это - дело времени... Разве мало мы знаем примеров, когда то, что раньше казалось волшебной сказкой, становилось реальностью? Мечтали о пересадке органов, вживлении искусственного хрусталика, сердечных стимуляторов. Теперь это действительность.

Давайте попробуем составить небольшой каталог Дезодоро нашего "музея эндокринологии". Каталог самых основных ценностей, наличие которых в нашем собрании сделало бы его более полным, а значит, более полезным человеку.

Картотека гормонов

Гормонов обнаружено много. Клеток, производящих их, еще больше. Это неудивительно, потому что один и тот же гормон может синтезироваться в различных клетках. Может быть, пора остановиться? Не выглядит ли "погоня" за открытием новых веществ и источников их выработки самоцелью, жаждой простого накопления фактов без их серьезного анализа?

Нет, не выглядит. Познавая разнообразие регуляторных молекул, ученые глубже понимают и оценивают процессы адаптации организма к различным воздействиям, углубляют свои представления о механизмах возникновения и развития заболеваний, расширяют поиски эффективных средств и методов их диагностики и лечения.

Несмотря на то что в поисках гормонов участвуют, как принято говорить у военных, "крупные силы и средства", в картотеке этих веществ есть незаполненные карточки. По косвенным данным ученые предполагают их существование, но прямых доказательств или еще мало, или пока нет совсем.

Среди недавно открытых гормонов - предсердный натрийуретический фактор (ПНФ). Мы рассказывали о нем. Его открытие как раз пример того, что оно должно было состояться. Сложнейший механизм саморегуляции деятельности сердца обязательно должен был базироваться на существовании местных эндокринных источников выработки биологически активных веществ. ПНФ был первым обнаруженным гормоном сердца. Но его физиологические свойства не объясняют всех сторон деятельности "вечного насоса". Наверняка в сердце должны существовать дополнительные резервуары синтеза гормонов. Их надо искать. Это предположение подтверждается. Недавно независимо друг от друга группы исследователей в разных странах сообщили об обнаружении еще одного активного вещества, вырабатываемого особыми секреторными клетками предсердий. Его назвали аурекулин (от латинского auriculum - предсердие). Он снижает артериальное давление и расширяет сосуды. Не исключено, что при детальном анализе это окажется все тот же ПНФ. Но не стоит гадать раньше времени. Специалисты детально изучают гормон. В Советском Союзе им занимается лаборатория профессора А. Юренева во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР.

Проведенные нами гистохимические исследования показали, что в стенке предсердий имеются также клетки, продуцирующие мелатонин, норадреналин и эндорфины. Базируясь на этих данных, профессор И. Денисов доказал, что изменение функционального состояния данных клеток играет ведущую роль в изменении частоты сердечных сокращений при электрической стимуляции нерва каротидного синуса, применяемой для лечения стенокардии.

Идентификация новых сердечных гормонов - не журавль в небе, а скорее - синица в руке, которая пытается вырваться. Надо разобраться в ее повадках и приручить. Она, как сказочная птица Феникс, может ознаменовать ренессанс сердца, его возрождение! Может быть, именно гормоны будут теми волшебными молекулами, дружба с которыми поможет предотвратить всякие сердечные невзгоды?

Кровь всегда привлекала пристальное внимание ученых. И это понятно. Без нее невозможна человеческая жизнь. Накопленные знания о крови разнообразны. Существует специальная наука - гематология, изучающая различные аспекты структурно-функциональной организации составных компонентов крови. Здесь не обошлось без открытий, которые поначалу казались специалистам неправдоподобными: в эритроцитах - красных кровяных тельцах - был обнаружен инсулин, а в тромбоцитах - серотонин. Исследователи схватились за голову. Как это может быть? Ведь эритроциты и тромбоциты не эндокринные клетки. Откуда там такие вещества? И, не проведя детального анализа, многие гематологи поспешили заявить" о том, что гормоны, находящиеся в плазме крови, накапливаются в клетках, то есть захватываются эритроцитами и тромбоцитами из жидкой части крови.

Подобная оценка обнаруженного явления вряд ли может удовлетворить пытливого наблюдателя, и ученые продолжали искать объяснение этому факту. Они рассуждали: "Почему же эритроциты накапливают только инсулин, а тромбоциты - серотонин? А другие гормоны почему они не адсорбируют? И почему другие клетки крови не "общаются" с гормонами?" Таких "почему" можно было задать больше, чем любой малыш задает своим родителям.

Специальные многолетние исследования, проведенные е помощью радиоактивных меченых гормонов, их предшествеиников и метаболитов, показали, что серотонин и инсулин не накапливаются, а синтезируются в тромбоцитах и эритроцитах. Для чего? Это предстоит выяснить.

Результаты описанных исследований позволили предположить, что и другие клетки крови способны продуцировать гормоны. Анализируя электронно-микроскопические картины строения различных форменных элементов крови, мы обратили внимание на сходство специфических секреторных гранул зозинофильных и базофильных лейкоцитов с эндокринными гранулами, расположенными в гормонопродуцирующих клетках. Природа гранул в лейкоцитах до сих пор служит предметом дискуссий и не изучалась с позиций их возможного гормонального происхождения.

В нашей лаборатории получены первые данные о том, что в гранулах эозинофильных лейкоцитов продуцируются серотонин и мелатонин. Продолжаются поиски других биологических регуляторов в указанных клетках. Мы уверены, что они там есть. Результаты этих работ представляются нам чрезвычайно интересными и многообещающими, потому что многочисленные литературные сведения свидетельствуют о выраженном повышении количества и активности эозинофилов при различных патологических процессах - опухолевом росте, воспалении, радиационном

поражении, инфекционных заболеваниях, аллергии. При таких состояниях в пораженных органах вокруг патологического очага отмечается бурная инфильтрация эозинофилами, количество которых возрастает в десятки раз. Они буквально оккупируют все подступы к месту наибольшей выраженности процесса (центр опухоли, фокус воспаления) и как при охоте на волка красными флажками ограничивают передвижение врага. Такое сравнение тем более близко к истине, что эозинофилы на гистологических препаратах окрашиваются в красный цвет.

Идентификация в зозинофильных лейкоцитах высокоактивных химических продуктов заставляет по-новому оценить их роль и значение в организме. Разнообразие секреторных гранул эозинофилов говорит о наличии в них и других (может быть, вообще еще неустановленных) продуктов. Известно, что для каждого гормона характерен свой особый тип гранул, на этом, кстати, основана электронно-микроскопическая диагностика различных эндокринных опухолей.

Исследования эозинофилов продолжаются. Сейчас к ним подключаются биохимики, гематологи, радиобиологи. Не исключено, что эозинофилы окажутся своего рода защитным десантом, который организм направляет в "горячие точки", где они с помощью своего мощного оружия _ секреторных гранул, содержащих гормоны (блюстителей порядка), обеспечивают поддержание гомеостаза.

Поиск гормонов в клетках крови и эндотелиальных клетках сосудов может стать основой формирования новых представлений о механизмах и путях метастазирования злокачественных опухолей. Метастазирование - распространение, перенос опухолевых клеток из первичного очага в разные точки организма, где они дают начало росту вторичных опухолевых узлов. Чаще всего это происходит через кровь. Но пока раковые клетки циркулируют в крови, они не опасны, более того, если они не осядут где-либо, то через некоторое время погибнут. А вот пристав к какому-либо берегу - тому или иному органу, они размножаются и образуют опухолевый узел.

Что лежит в основе метастазирования? Почему существует избирательность переноса опухолевых клеток? Например, рак желудка "любит" метастазировать в легкие, а рак молочной железы - в позвоночник. Что заставляет в одном случае опухолевую клетку "пристать к берегу", а в другом нет?

Можно предположить (и определенные основания для этого уже есть), что немаловажное значение в описанных явлениях имеет местная эндокринная секреция эндотелиальных клеток сосудов и форменных элементов крови. Недаром они продуцируют вещества, непосредственно участвующие в образовании тромбов, механизмах проницаемости сосудов, скорости кровотока, то есть в тех физиологических процессах, совокупность которых обеспечивает развитие метастазов. Следует обязательно выяснить, нельзя ли целенаправленным изменением функциональной активности эндотелиальных клеток и эозинофилов крови повлиять на метастазирование и степень лучевого поражения органов. Пополнение нашего "музея" этими фактами крайне необходимо.

Последние 10 лет были во многом переломными для нейроэндокринологии: в головном мозге и других отделах нервной системы обнаружили различные биологически активные пептиды, в том числе и гормоны, синтезирующиеся в других органах. Результаты исследований позволили ученым глубже понять механизмы мозговой деятельности, возникновения некоторых психических заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о том, что гормонально активные структуры в мозге познаны еще далеко не до конца. Выяснение эндокринных механизмов деятельности мозга - ключ к разгадке

старения и других тайн центральной нервной системы, ее функционирования в норме и патологии.

За примерами далеко ходить не надо. Неотъемлемая часть мозга - мозжечок. Из учебников известно, что это жизненно важный орган. Без мозжечка ни животное, ни человек существовать не могут. В нем расположены центры равновесия, ориентации в пространстве и времени, узнавания своего и чужого, температурных реакций и многих других функций организма. Внутренние механизмы деятельности мозжечка известны не были, так же как не до конца была ясна роль особых клеток Пуркинье (обнаруживаемых в мозжечке в достаточно большом количестве), названных так по имени впервые описавшего их чешского цитолога. Ученые давно предполагали, что именно они посредством каких-то механизмов участвуют в реализации мозжечковых функций, но прямых доказательств этому не было. Сотрудниками лаборатории радиационной патоморфологии Института медицинской радиологии АМН СССР недавно впервые было установлено, что клетки Пуркинье вырабатывают серотонин и мелатонин - гормоны, которые по своим свойствам могут принимать участие в регуляции равновесия, температурного режима и других проявлений жизни.

Необходимы дальнейшие поиски в этом направлении. Эндокринология мозга требует к себе повышенного внимания. Именно здесь могут быть достигнуты серьезные успехи в борьбе с психическими заболеваниями, наркоманией, алкоголизмом.

Роды не заканчиваются рождением ребенка. Для того чтобы сократиться и начать уменьшаться в размерах, матка вслед за рождением плода должна родить послед (плаценту). Иначе его называют "детским местом", и этим кратко, но полно объясняется значение тканевого образования, осуществляющего связь и обмен веществ между организмом матери и зародышем в период внутриутробного развития.

Изучая химический состав экстрактов плаценты, ученые предполагали эндокринную функцию данного органа. Недавно обнаружили, что некоторые клетки плаценты способны к выработке таких гормонов, как серотонин, ВИП, хорионический гонадотропин. В ближайшее время специалистам предстоит выяснить участие эндокринных клеток плаценты и синтезируемых ими гормонов в механизмах развития плода. Предполагается, что гормональная недостаточность плаценты может служить основой выкидышей или, наоборот, перенашивания плода. В Советском Союзе исследования этого вопроса проводятся в Куйбышевском медицинском институте имени Д. И. Ульянова.

Во многих органах морфологами были найдены клетки, функция которых долгое время оставалась неясной, но многие признаки строения свидетельствовали об их эндокринной природе. Это так называемые клетки Клара в легких, СИФ-клетки в почках, ПИТ-клетки печени и некоторые другие. Иммуногистохимические и электронно-микроскопические исследования подтвердили их гормональную функцию, но полученные данные пока противоречивы, недостаточно четко определен тип продуцируемых гормонов, выясняется их роль в организме. Есть все основания считать, что работа близка к завершению. В очень интересном докладе профессора 10. Перова, сделанном им на I Всесоюзном совещании по изучению АПУД-системы в июне 1986 года в Обнинске, были представлены убедительные данные о принадлежности СИФ-клеток к эндокринной системе и их возможной роли в развитии почечной гипертонии.

Любопытной трактовкой механизма взаимодействия между клетками различных систем в организме явилась гипотеза ленинградских ученых В. Анисимова и А. Морозова о выработке клетками пептидных факторов - цитомединов, посредством .которых

структурные элементы различных органов "общаются" между собой. Она требует дальнейшего подтверждения.

...Пустых карточек в картотеке гормонов с каждым годом остается все меньше и меньше. Скоро они все будут заполнены.

Гормоны иммунитета

Рассказывая о тимусе, мы упомянули о том, что лимфоциты - иммунокомпетентные клетки - тоже могут синтезировать гормоны. Это необычные вещества. Они нигде, кроме органов иммунитета, не вырабатываются. И функции их тоже связаны только с защитой организма от чужеродного воздействия. Пептиды, секретируемые различными классами лимфоцитов, получившие название лимфокинов, или интерлейкинов, участвуют в процессах взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, организации их содружественной реакции против агента, вторгшегося в организм извне. Сейчас, например, установлено, что интерлейкины в определенной ситуации могут успешно бороться со СПИДом - синдромом приобретенного иммунодефицита, который сегодня становится одной из жгучих проблем медицины. Эта болезнь ежегодно поражает сотни тысяч людей, часто кончается смертельным исходом. Она характеризуется практически полным отсутствием иммунитета, неспособностью организма противостоять инфекции. Возбудителем заболевания является вирус определенного типа.

Подробно и увлекательно о функциях пептидов, синтезируемых лимфоцитами, рассказано в книге академика Р. Петрова "Я или не я", вышедшей в серии "Эврика" в 1983 году.

В последние годы в иммуноэндокринологии сформировалось особое научное направление, связанное с открытием нового класса биологически активных веществ, синтезируемых костномозговыми клетками, - миелопептидов (myelos - костный мозг). Впервые эти вещества были обнаружены в 1969 году советскими учеными Р. Петровым и А. Михайловой. За прошедшие 15 лет выяснилось, что существует несколько типов миелопептидов, способных активизировать лимфоидные клетки. Введение миелопептидов животным, у которых было смоделировано иммунодефицитное состояние, полностью восстанавливало способность к иммунному ответу. При исследовании физиологических свойств миелопептидов неожиданно обнаружили, что они обладают обезболивающим действием. Инъекция миелопептидов в дозе 1 мг/кг веса тела животного полностью снимало у него болевые ощущения.

В связи с этим у иммунологов возникла мысль: а может быть, миелопептиды представляют собой неизвестные аналоги эндорфинов? Помимо присущего тем и другим веществам аналитического действия, дополнительной предпосылкой такой гипотезы служил факт отмены обезболивающего эффекта миелопептидов налоксоном - лекарственным препаратом, являющимся антагонистом эндорфинов. Радиоиммунологические исследования показали, что действительно, среди миелопептидов есть вещества, родственные эндогенным оппиатам. Если обнаружится, что миелопептиды тождественны эндорфинам, то это будет иметь далеко идущие последствия. Почему? Потому что в процессе изучения миелопептидов в лаборатории академика Р. Петрова научились в короткие сроки нарабатывать чрезвычайно дорогие вещества биотехнологическим путем. А это прямой путь к получению необходимых и дефицитных лекарственных препаратов.

Пока одна группа ученых выясняет идентичность миелопептидов и эндорфинов, другая проводит клинические испытания препарата миелопептидов, разрешенного к применению

Фармакологическим комитетом СССР, под названием "Миелопид". Первые результаты использования препарата в клинике показывают его большую эффективность. Мечта о получении больших количеств эндогенных обезболивающих веществ постепенно становится реальностью. Так, может быть, действительно отпадет нужда в получении наркотических веществ из растительного сырья (например, печально знаменитой конопли)? Если этот вопрос будет разрешен, то в наркомании эндокринология пробьет серьезную брешь!

Мужчины и женщины

История эндокринологии началась с половых гормонов. В 1849 году А. Бертольд предположил присутствие каких-то активных веществ в вытяжке из семейных желез, но только в середине 30-х годов нашего века А. Бутенандт выделил их в чистом виде и установил химическую структуру.

Половые гормоны потому так и называются, что основная их функция связана с определением пола человека и животных, а также с обеспечением процессов размножения и продолжения рода. Мужские половые гормоны - андрогены стимулируют развитие вторичных половых признаков по мужскому типу, женские - эстрогены формируют признаки, свойственные женскому полу.

Из школьного курса генетики мы знаем, что пол определяется сочетанием двух хромосом: X и У. XX - женщина, XУ - мужчина. И в период зачатия "командует" мужчина: отдал он свою X-хромосому - родится девочка, передал У-хромосому - будет мальчик. Теоретически так, а вот на практике случаются, к сожалению, неприятные исключения. Эндокринологи давно замечали, что по набору хромосом может быть женщина (XX) или мужчипа (XУ), а по внешним признакам либо наоборот, либо вторичные половые признаки смешаны. Стали выяснять: в чем же дело? Оказалось, что в начале внутриутробного развития существует период, когда продукция тех или иных половых гормонов может изменять иол, несмотря на набор хромосом.

В связи с этим появились даже понятия "генетический пол" и "соматический пол" (сома - тело, иначе внешний вид). Патология формирования половых признаков связана с генетическими нарушениями. Известно, что синтез конкретного гормона контролируется определенным геном, причем у человека (независимо от того, мужчина он или женщина) вырабатываются и мужские и женские половые гормоны. Только, естественно, в нормальных условиях секреция одного из типов преоблалает и тем самым поддерживается соответствие генетического и соматического пола.



Патология формирования половых признаков связана с генетическими нарушениями

В процессе формирования зародыша и развития плода, несмотря на переданный набор хромосом, может возникнуть аномалия той группы (или даже одного) генов, которые ответственны за синтез мужских или женских половых гормонов. И тогда возникает болезнь. Болезнь, тяжелая вдвойне. С одной стороны, это физическая неполноценность, с другой - большой моральный ущерб. Человек чувствует себя мужчиной, а выглядит как женщина, и наоборот. Возникает социальная ущербность - отказ от общения с людьми, от получения образования, от любимой работы. Опять пример того, как медицинские проблемы перерастают в проблемы социальные. Появился третий термин - "юридический пол". Человеку надо жить и работать. Что ему записывать в паспорт? Кто он, наконец, мужчина или женщина? Эти вопросы постоянно волнуют врачей, юристов, психологов.

Эндокринологи, генетики, биохимики активно ищут подходы к решению медико-биологических аспектов сложнейшей проблемы. Разрабатываются методы генной инженерии для лечения "больных" генов. В экспериментах на животных, а теперь уже и в некоторых клиниках испытываются лекарственные препараты, созданные на основе половых гормонов. Больным детям с генными нарушениями пола проводят курсы лечения

такими лекарствами с целью изменения внешних признаков и формирования половых органов по мужскому или женскому типу.

Определенные успехи уже намечаются. Так, лечение мужскими половыми гормонами (андрогенами) стимулирует рост половых органов, ускоряет развитие семенников и созревание сперматозоидов, изменяет очертания тела, способствует росту волос по мужскому типу, вызывает снижение тембра голоса, усиливает половое влечение. Однако, к сожалению, при отмене препаратов лечебный эффект непродолжителен. Поэтому фармакологи ищут возможности продления терапевтического действия, подбирая различные варианты комбинаций гормонов.

Половые гормоны находят применение в онкологии для лечения рака половых органов. Дело в том, что опухоли молочных желез, матки, предстательной железы являются гормонозависимыми, то есть для их развития необходим определенный гормональный фон. Этим воспользовались онкологи. Так, например, если после удаления опухоли молочной железы резецировать яичники и лечить женщину введением мужских половых гормонов, то рецидивы или метастазы наблюдаются у таких больных значительно реже. Подобная ситуация характерна и для опухолей половых органов. Хороший лечебный эффект половых гормонов наблюдается при раке предстательной железы, матки, яичников. Но здесь врачей могут подстерегать "подводные камни". Длительное введение в организм гормонов противоположного пола приводит к осложнениям, которые могут быть не менее тяжелыми, чем основное заболевание. В ряде случаев эстрогены могут сами вызывать опухолевый рост.

Но ученые не хотят отказываться от заманчивой идеи исправить генетические и эндокринные ошибки природы. Поиски продолжаются. Хочется верить, что современное развитие науки, те возможности, которые несут в себе генная инженерия, молекулярная фармакология и биохимия, помогут человеческому разуму подчинить себе то, что ранее казалось фатальной неизбежностью.

Пептиды на конвейере

С помощью гормонов, как вы уже знаете, можно успешно лечить многие заболевания. Но на пути широкого использования их в медицине есть одно серьезное препятствие - нехватка этих ценных веществ. Подобное обстоятельство усугубляется еще и тем, что в ряде случаев искусственно синтезированные гормоны оказываются гораздо менее эффективными, чем их естественные природные аналоги. Получение достаточного количества гормонов из тканей животных тоже не решает проблемы. Во-первых, потому что зачастую это требует больших финансовых и технических затрат, во-вторых, видовая специфичность многих веществ ограничивает их использование у человека.

Многие научные коллективы сейчас занимаются разработкой биологических способов получения гормональных продуктов. Пустующие в каталоге Дезодоро карточки с названиями гормонов, которые ученые научились получать в необходимых количествах, обязательно должны быть заполнены. Этого ждет практическая медицина.

Первые успехи решения проблемы уже есть. Они показывают перспективность освоения биотехнологических способов получения гормонов. Одним из основных биотехнологических методов является генетическая (или генная) инженерия, основанная на выделении человеческих генов, кодирующих синтез того или иного гормона и "встраивании" их в ДНК бактерий, которые, размножаясь в искусственной среде, начинают синтезировать необходимые гормоны. Таким биотехнологическим путем уже

получены человеческий инсулин и соматотропин, которые с высокой эффективностью применяются в клинике при лечении сахарного диабета и карликовости.

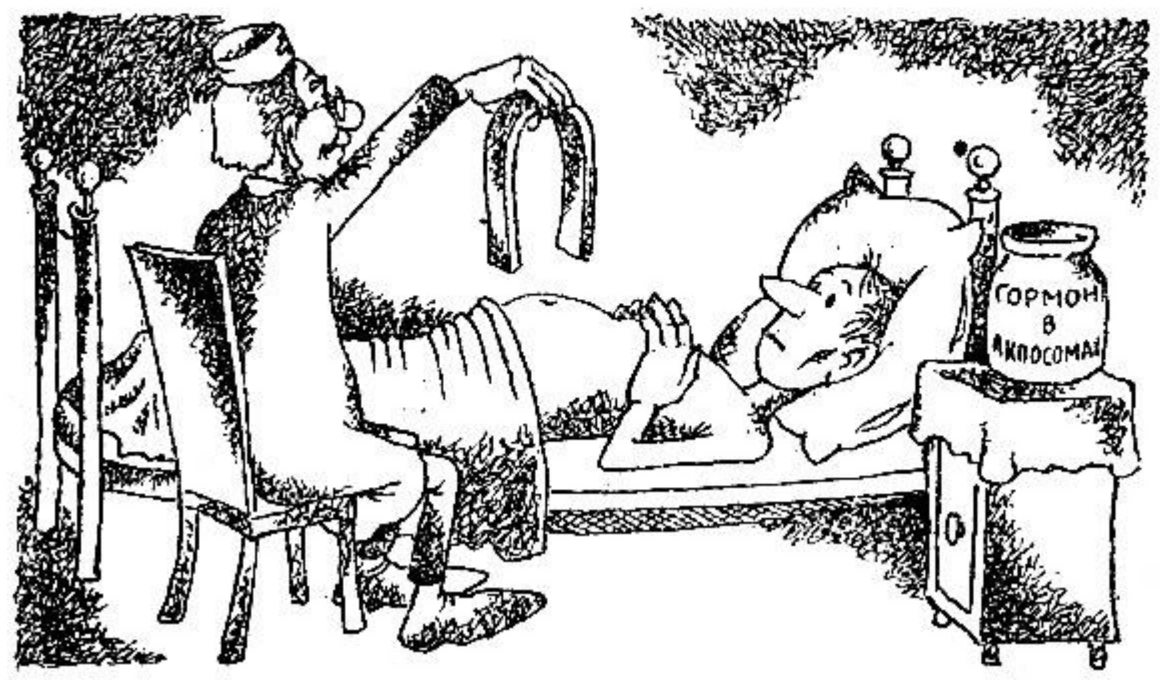
В СССР создана и успешно выполняется комплексная целевая межотраслевая научная программа "Биотехнология". В реализации задач по биотехнологическому синтезу гормональных препаратов участвуют многие крупные научные учреждения - Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина АН СССР, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения АН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, институты Главмикробиопрома. Конвейерный синтез гормонов - дело недалекого будущего.

Управляемые гормоны

В фармакологии есть особый раздел - фармакокинетика. Она изучает процессы превращения лекарств в организме. Мало ввести препарат больному, необходимо сделать это так, чтобы он оказал наиболее выраженный эффект. Значит, надо обеспечить такие условия приема лекарства и его утилизации в организме, при которых оно могло бы воздействовать на физиологические системы в течение достаточно длительного времени, постепенно распадаясь и утрачивая присущие ему лечебные свойства.

Особенно актуальна такая проблема для гормонов. Они очень нестойкие вещества, быстро инактивируются в организме соответствующими ферментами. Иногда настолько быстро, что практически не успевают "добраться до места" и оказать терапевтический эффект на соответствующие клетки и органы - мишени. А если и доходят, то часто эффект бывает кратковременным, потому что концентрация гормона уже снижена, а стабильность молекулы нарушена в процессе его транспорта доэффекторного органа.

Как же разрешить эту задачу? На помощь медикам опять пришла химия. Лекарство "одевают" в специальную микроскопическую капсулу, состоящую из смеси белков и жиров. Такие капсулы называют микросферами или липосомами. Прием таких микросфер внутрь значительно увеличивает срок действия лекарственного препарата, заключенного в них. Медленно растворяясь, капсула дает возможность лекарству постепенно выделяться из липосомы и оказывать свой эффект в течение длительного времени.



Лекарство 'одевают' в специальную микроскопическую капсулу, состоящую из смеси белков и жиров. Такие капсулы называют микросферами или липосомами

Изготовление липосом, хотя и непростое, но уже решенное дело. Разработана технология процесса, освоены методы получения "жировых капель" из белка, входящего в состав яичного желтка - лецитина. Теперь усилия специалистов направлены на поиск оптимальных способов заключения гормона в капсулы и путей доставки микросфер к соответствующим органам и тканям. Для повышения избирательности проникновения липосом в необходимое место их пытаются "нагрузить" железом или другим металлом (разумеется, в ничтожных величинах) и подводить такие микросферы под магнит, установленный над заданным участком тела пациента.

Справедливости ради следует отметить, что пока широкого распространения метод не получил. Есть определенные трудности, связанные с изготовлением стабильных микросфер одинакового диаметра (это важно, потому что от их размеров зависят и доза, и скорость поступления лекарства). Но это все сложности частного порядка, которые в скором времени будут преодолены, и метод займет достойное место в современной фармакологии.

В эндокринологии существует еще одна серьезная проблема. Она связана с контролем дозирования гормона при его введении. Гормоны - очень активные вещества, и передозировка их может привести к тяжелым осложнениям. С другой стороны, недостаточность дозы не вызовет желаемого эффекта. Особенно это важно при лечении сахарного диабета, так как при данном заболевании успех лечения определяется прежде всего достаточной концентрацией инсулина в организме. Низкий уровень гормона не обеспечит распада сахара и может привести к гипергликемической коме - обморочному состоянию, судорогам, отеку мозга и даже к смерти. Передозировка инсулина вызовет, наоборот, гипогликемию - снижение уровня сахара, которая проявится падением артериального давления, слабостью, сонливостью, нарушениями ритма работы сердца.

Эндокринологи постоянно ищут разные способы решения проблемы дозирования гормонов. Один из интересных способов, разработанных в последние годы, - создание микродозаторов инсулина - особых емкостей, наполненных лекарственным препаратом, которые подшиваются в подкожную жировую клетчатку. Они либо сами работают по

заданной мини-компьютером программе в автоматическом режиме, периодически выбрасывая в ткань порцию гормона, либо пациент через определенные промежутки времени, установленные врачом, нажимает кнопку на микропульте, находящемся в его кармане, и таким образом регулирует подачу лекарства.

Управлять гормонами можно и химическим путем, используя их антагонисты и стимуляторы выработки и секреции конкретных веществ. Открытие эндорфинов и установление их сильного обезболивающего действия побудили хирургов к изучению использования этих веществ для местной анестезии. Кстати, сейчас доказано, что лечебный эффект иглоукалывания обеспечивается активизацией в соответствующих точках клеток Меркеля, которые являются сами источником эндорфинов и через свои отростки связаны с другими нервными клетками, вырабатывающими эндогенные оппиаты. Древние китайцы - изобретатели иглотерапии, не знали об этом, но очень четко определили зоны, богатые эндорфинами, и разработали эффективную систему их использования.

Недавно английский журнал внутренней медицины сообщил об успешной хирургической операции по поводу удаления зоба, проведенной без наркоза. Местное обезболивание в течение одного часа обеспечивалось введением пациенту препаратов, усиливающих синтез и выброс в кровь эндорфинов. Дальнейшая разработка такого перспективного метода обезболивания поможет решить многие вопросы, связанные с ограничениями местной анестезии (непереносимость отдельными людьми новокаина, слабая эффективность его аналогов) и осложнениями, возникающими иногда из-за общего наркоза.

Эндокринологическая фармакология развивается сейчас очень интенсивно. Она, несомненно, внесет свой вклад в заполнение каталога Дезодоро.

Очевидное или невероятное!

Как видите, эндокринологам предстоит выяснить еще немало. Наверняка в процессе исследований возникнут новые вопросы. Так будет всегда. Недаром существует афоризм: "Чем больше узнаешь, тем меньше знаешь". Это не пессимистические взгляды на развитие науки. Это реальность, которая тем и прекрасна, что побуждает ученых все дальше и глубже уходить в своих поисках.

В каталоге Дезодоро еще много пустых страниц. Исследователям предстоит открыть новые гормоны и места их синтеза, выяснить их физиологическую роль и научиться регулировать их обмен. Фармакологи обязательно создадут эффективные лекарства, а онкологи научатся с помощью гормонов воздействовать на злокачественные опухоли. Нейрофизиологи раскроют очередные тайны мозга, а геронтологи смогут приостановить процесс старения.

Как вы думаете, это невероятно? Нам кажется, что это очевидно.

Совершив подлинную революцию в биологии и медицине, эндокринология будет продолжать еще шире вторгаться в естествознание. И наступит день, когда в каталоге Дезодоро останутся незаполненными только несколько карточек. Карточки будущих открытий будущих ученых,

Звезды первой величины



Звезды первой величины

В нашем рассказе о вездесущих гормонах поставлена точка. Но это в книге, а в жизни история не кончается. То, о чем мы позволили себе помечтать в последней глазе, скоро станет реальностью, однако каталог Дезодоро не исчезнет, он будет существовать в науке, ибо познание бесконечно.

Решение одного вопроса ставит новые. Открытие явления или закономерности заставляет идти дальше, продолжать поиски. И поэтому в жизнеописание эндокринологии будут с каждым годом вписываться новые и новые страницы, повествующие об успехах ученых, путь которых был вовсе не устлан розами. Но наиболее яркие события в биографиях гормонов были достойно отмечены, и в этом плане эндокринология никогда не была падчерицей в семье звезд первой величины - нобелевских лауреатов.

Альфред Нобель и его премии

27 ноября 1895 года известный шведский ученый, чрезвычайно разносторонний человек, проповедовавший и действительно следовавший в жизни высоким моральным принципам,

Альфред Нобель, в Париже в присутствии своего нотариуса подписал завещание. Согласно воле Нобеля весь его капитал после смерти должен быть переведен в ценные бумаги, проценты с которых будут выдаваться в виде премий ученым, сделавшим наиболее важные научные открытия в области физиологии или медицины, физики, химии, писателям, создавшим выдающиеся произведения, и общественным деятелям, внесшим весомый вклад в дело процветания мира на Земле.

После соблюдения всех юридических формальностей 29 июня 1900 года была учреждена Нобелевская премия, и с тех пор ежегодно 10 декабря в день смерти Нобеля мир узнает имена нобелевских лауреатов. Процедура отбора кандидатов на соискание высшей научной награды мара настолько совершенна, что, по единодушному мнению многих выдающихся ученых и политических деятелей, нобелевские премии получают действительно самые достойные. Ошибки и тенденциозность практически нивелируются из-за большого числа экспертных оценок. Так, Каролинский медико-хирургический институт в Стокгольме, который по нобелевскому статуту присуждает премии в области физиологии и медицины, каждый год рассылает более 1000 писем авторитетным специалистам, а также различным университетам, институтам, обществам я редакциям научных журналов с просьбой высказать свое мнение о том, кто и за что заслуживает в этом году присуждения Нобелевской премии. После получения ответов кандидатуры, названные в письмах наибольшее количество раз, вновь обсуждаются уже в кругах наиболее компетентных экспертов, после чего из них отбирается не более трех ученых, которые становятся нобелевскими лауреатами.

81 раз присуждалась Нобелевская премия в области физиологии и медицины, из них в 15 случаях ее получали ученые за исследования в области эндокринологии. Другими словами, 17 процентов нобелевских лауреатов-медиков - эндокринологи. Такой высокой оценкой не может похвастаться ни одна медицинская наука!

Действительно, практически все важнейшие достижения эндокринологии отмечены Нобелевскими премиями. Уже одно это - лучшее свидетельство того, насколько значима и жизненно важна гормональная регуляция для осуществления нормальной деятельности любого живого организма.

На страницах нашей книги упоминались отдельные открытия, удостоенные премии Нобеля. Сейчас, в конце нашего разговора с читателем, хотелось бы свести их все воедино, в стройную цепь, сплетенную из колец триумфа научного поиска, дерзости мысли, упорства характеров, образованности и широты исследовательского кругозора. Эти открытия и их авторы - действительно звезды первой величины, лучшие примеры подлинной науки и ученых, успехи которых твердо базируются на трех китах - Знании, Фантазии, Настойчивости.

Летопись открытий

Посмотрите внимательно на "табель о рангах". Перед вами история человеческой мысли, воплощенная в реальных достижениях, миллионах спасенных жизней, новых перспективах борьбы с тяжелыми заболеваниями. Если можно было бы сейчас собрать всех нобелевских лауреатов в области эндокринологии и познакомиться с ними, то несколько часов общения с 24 выдающимися учеными, среди которых биохимики и физиологи, хирурги и нейроморфологи, патологи, цитологи и радиологи, с успехом заменили бы чтение скучных учебников с их сухими строчками убористого текста, не несущими зачастую даже той краткой, но емкой информации, содержащейся в протоколах

Нобелевского комитета. А ведь речь идет о действительно выдающихся, революционных открытиях!

Древняя мудрость гласит: "Запоминается лучше всего то, что сказано последним". Последние строки нашей книги - короткий рассказ о нобелевских лауреатах.

Швейцарский хирург Теодор Кохер был знаменит. Он оставил яркий след в хирургии. Основоположник современной асептической (стерильной) брюшной хирургии, он впервые предложил различные эффективные методы борьбы с микробами в процессе операций, которые коренным образом изменили стиль и принципы хирургии. Кохер сконструировал ряд хирургических инструментов, названных его именем, впервые разработал оперативные доступы к крупным сосудам. Он оказался первым среди эндокринологов лауреатом Нобелевской премии. В 1909 году Нобелевский комитет присудил ему высокую награду, отметив заслуги хирурга в разработке им нового метода удаления щитовидной железы, при котором часть ее обязательно остается для того, чтобы не возникло, как мы писали, недостаточности функции органа, ведущей к неминуемой гибели пациентов. Кохер собственноручно спас подобной операцией несколько тысяч человек, а общее число больных, которым помог его метод, как справедливо пишет болгарский историк науки В. Чолаков, "не поддается учету".

В 1923 году канадские физиологи Фредерик Бантинг и Джон Маклеод получили Нобелевскую премию за открытие и выделение инсулина. История присуждения награды поистине драматична. В ней ярко проявились истинные качества настоящего ученого - порядочность и честность. Дело в том, как вы помните, вместе с Бантингом работал студент-медик Чарлз Бест, которого рекомендовал Маклеод, и он действительно внес огромный вклад в успех исследований. Однако никому не известный Бест не был выдвинут на премию, а Маклеод, по заявлению специалистов, внимательно следивших за работой, вообще не принимал участия в экспериментах и даже отсутствовал в это время в лаборатории. К тому же, оказалось, наиболее эффективный метод выделения инсулина был разработан другим сотрудником Маклеода Джоном Колипом.

Маклеод и Бантинг, узнав о решении Каролинского института, публично заявили о сложившейся ситуации, однако, менять решение Нобелевского комитета нельзя. И тогда Бантинг и Маклеод отказались выехать в Стокгольм для получения премии. Награда была передана послу. Бантинг демонстративно разделил причитавшуюся ему долю денежного вознаграждения с Вестом, а Маклеод - с Колипом. Без сомнения, такое поведение ученых принесло им не меньше уважения и авторитета у коллег, чем сам факт присуждения Нобелевской премии.

История с инсулином имела продолжение. Он принес еще одну Нобелевскую премию - в 1958 году Фредерику Сенгеру, который сумел установить его структуру. Кстати сказать, Сенгер на этом не остановился и оказался первым среди химиков, ставших дважды лауреатом Нобелевской премии, причем второй раз тоже за выдающееся открытие - расшифровку структуры различных типов нуклеиновых кислот.

Эндокринология, вторгаясь в различные медико-биологические дисциплины, действительно революционизировала не только методические подходы к получению новых знаний, но и, как оказалось впоследствии, составила внутреннюю сущность неизвестных ранее представлений, принципиально меняющих господствующие ранее взгляды на те или иные физиологические процессы. Наиболее ярко это проявилось в нейрофизиологии, где работы английского ученого Генри Дейла и австрийского исследователя Отто Леви по установлению химической природы передачи нервного

импульса, удостоенные Нобелевской премии 1936 года, заложили основы новой науки - нейрохимии, представители которой в короткий срок еще три раза удостаивались этой высокой научной награды.

Открытие Леви и Дейлом ацетилхолина - первого химического медиатора, послужило толчком к обнаружению в нервных окончаниях новых химических веществ того же класса: серотонина, гистамина, норадреналина. Открытиями заинтересовались многие фармакологи, в частности, итальянский химик Даниеле Бове. Он посвятил свои исследования веществам, блокирующим действие химических медиаторов. Впервые в 1937 году он получил антигистаминный препарат, на основе которого в последние 20 лет создал со своими сотрудниками различные сильнодействующие нейропсихические лекарства, оказывающие исключительно мощное действие на различные сферы деятельности мозга и других отделов нервной системы.

Внедрение этих лекарств в клиническую практику оказалось успешным в лечении таких заболеваний, как шизофрения, депрессия, эпилепсия. В 1957 году Бове за создание психофармакологических средств и изучение механизма действия синтетических медиаторов и их антагонистов был удостоен Нобелевской премии.

Изучением молекулярных механизмов химической передачи нервных импульсов занимались во многих лабораториях. Однако в двух из них были получены особо важные данные, на основе которых была разработана мембранная теория передачи нервного импульса. Согласно этой теории возникновение и реализация процессов возбуждения и торможения в нервной системе определяется характерным мембранным потенциалом - импульсным показателем напряжения, величина которого зависит, с одной стороны, от типа и количества выделяемого медиатора, а с другой - от концентрации калия и натрия снаружи и внутри нервного волокна.

Таким образом, была установлена роль синапсов - своеобразных "реле" живого организма, которые в нужный момент включают и выключают те или иные нервные клетки. Авторы мембранной теории передачи нервного импульса американские ученые Джон Эклс, Алан Ходжкин и Андру Хаксли стали нобелевскими лауреатами 1963 года.

Бернард Кац, один из сотрудников Эклса, в 1946 году получил кафедру биофизики в Лондонском университете и независимо от своего шефа стал заниматься исследованием механизмов передачи нервного импульса с нервной клетки на мышечное волокно. Изучение описанного явления было очень важно, так как позволяло понять природу мышечного сокращения. Кац установил, что медиатор, синтезирующийся и хранящийся в специальных гранулах, описанных Ульфом Эйлером, выбрасывается в синаптическую щель и воздействует на оболочку мышечных клеток. Нью-йоркский биохимик Джулиус Аксельрод показал, что на этом процесс не останавливается, медиатор инактивируется специальными ферментами, а затем в неактивном виде вновь возвращается в гранулы, где опять активизируется, приобретает "спортивную форму" и готов к новому импульсу. Кац, Эйлер и Аксельрод получили Нобелевскую премию 1970 года за исследования роли медиаторов в передаче нервных импульсов.

Наш рассказ о гормонах будет неполон, если мы не отдадим дань уважения химикам, которые внесли в развитие эндокринологии большую лепту. Своими успехами они в значительной мере способствовали расцвету эндокринологии. Речь пойдет об открытиях в области биоорганической химии - науки, изучающей свойства веществ, лежащих в основе процессов жизнедеятельности. Главные объекты ее исследования - нуклеиновые кислоты и белки.

Среди многих имен известных ученых, посвятивших себя изучению биологически активных веществ, особое место занимает имя Адольфа Бутенандта - немецкого биохимика, удостоенного в 1939 году Нобелевской премии за установление химической структуры и путей обмена половых гормонов. Именно Бутенандт впервые выделил в чистом виде три половых гормона - эстрадиол, андростерон и тестостерон. Он обнаружил, что активным центром их является стероидная группировка, объединяющая вещества по физико-химическим и биологическим свойствам с другими физиологически активными продуктами: витаминами, желчными кислотами, растительными ядами, алкалоидами. Это было большое достижение, позволившее разработать методы искусственного получения лекарственных препаратов - аналогов половых гормонов.

Адольф Бутенандт смог получить заслуженную им награду только через 10 лет после ее присуждения. Беспрецедентный случай в истории Нобелевских премий! Руководство нацистской Германии еще в 1936 году запретило подданным рейха любые контакты с Нобелевскими комитетами. Причиной такого вызывающего решения послужило присуждение в 1936 году Нобелевской премии мира выдающемуся немецкому журналисту Карлу фон Осецкому, который за симпатии к СССР и обличение фашизма в 1933 году был заключен в концлагерь Зонненбург. Под давлением мирового общественного мнения нацисты были вынуждены перевести тяжелобольного Осецкого в больницу, где представители Швеции вручили ему премию. Что касается Бутенандта, то ему, более того, руководством фашистской Германии было приказано вообще отказаться от премии, и только в 1949 году он посетил Стокгольм, где из рук шведского короля получил премию и прочел свою знаменитую Нобелевскую лекцию.

Половые гормоны, открытые Бутенандтом, принесли еще одну Нобелевскую премию: английскому онкологу Чарльзу Хаггинсу за разработку методов лечения рака предстательной железы с их помощью.

Установление стероидной группировки в половых гормонах явилось началом еще одной серии исследований, закончившихся неожиданным открытием и тоже Нобелевской премией. Началась история в 30-е годы, когда молодой врач из всемирно известной клиники Мейо в американском городе Рочестере Филип Хенч обратил внимание на то, что у больных ревматическими заболеваниями при беременности или желтухе наступает выраженное облегчение состояния. Ученый совершенно правильно предположил, что улучшение самочувствия может быть обусловлено появлением в организме больных какого-то стероидного вещества, подобного либо половым гормонам, выделяемым при беременности в повышенных количествах, или желчным кислотам, накапливающимся при желтухе. Проверить свои предположения Хенч смог только через 20 лет, в конце 40-х годов. Именно в это время после многолетних поисков независимо друг от друга швейцарский химик Тадеуш Рейхштейн и американский биохимик Эдвард Кендэлл выделили активные стероидные гормоны - кортикостероиды из коркового вещества надпочечников.

Кендэлл работал в той же больнице, что и Хенч. 21 сентября 1948 года они сделали первую попытку лечения кортизоном больного, страдавшего тяжелым хроническим суставным ревматизмом. Ученые не скрывали своих планов, и вся клиника с волнением следила за результатами эксперимента. Через несколько дней случилось чудо. Больной, который в течение 6 лет не мог подняться с постели из-за мучительных болей, самостоятельно встал. Попробовали новый метод лечения на другом больном - результат опять превзошел все ожидания. И пусть потом при детальных исследованиях ажиотаж первоначального восторга спал, обнаружились побочные эффекты действия гормонов коры надпочечников и пришлось ограничить их применение, это уже неважно, с этим

врачи научились справляться. Главное, что в 1948 году получила права гражданства кортикостероидная терапия, которая открыла новую эру в лечении ревматизма и спасла миллионы человеческих жизней. Научный мир по достоинству оценил это открытие. Кендэлл, Хенч и Рейхштейн в 1950 году были удостоены Нобелевской премии.

Гипоталамус и гипофиз - основные звенья эндокринной системы, послужили объектами исследований, которые три раза завершались присуждением их исполнителям Нобелевских премий. В 1947 году высшего научного признания был удостоен известный аргентинский ученый Бернардо Усай за открытие роли гипофиза в обмене сахара, в 1955 году Нобелевскую премию получил американский биохимик Винсент Дю Виньо, осуществивший первый искусственный синтез уже знакомых читателю гормонов задней доли гипофиза - окситоцина и вазопрессина. 1977 год принес звание нобелевских лауреатов американским ученым Роже Гиймену из университета Бейлора в Хьюстоне и Эндрю Шалли из лаборатории эндокринологии в Нью-Орлеане, которые впервые выделили в чистом виде из гипоталамуса высокоактивные регуляторы деятельности гипофиза - либерины и статины.

С Гийменом и Шалли в том же 1977 году Нобелевскую премию с полным правом разделила их соотечественница Розалин Ялоу, которая вместе со своим учителем, известным американским радиохимиком Саломоном Берсоном, разработала радиоиммунологический метод изучения пептидных гормонов. Внедрение в научные и практические исследования этого метода открыло необычайно широкие возможности изучения гормонального метаболизма. Берсон умер в 1970 году, и поэтому Ялоу, твердо и последовательно продолжавшая их совместные исследования, получила премию одна (по Нобелевскому статуту премия посмертно не присуждается).

За 100 лет существования эндокринологии были открыты десятки гормонов, оказывающих разнообразное действие на клетки различных органов. Однако только в 60-х годах нашего столетия стал известен механизм осуществления гормонами своих регуляторных функций. Американский биохимик из Вашингтонского университета Эрл Сазерленд открыл неизвестное ранее вещество - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Его лаборатория в ходе обширных экспериментов установила, что именно цАМФ является посредником между гормоном и клеткой. В клеточной мембране Сазерленд со своими сотрудниками обнаружил специфический фермент - аденилатциклазу, который при взаимодействии гормона с рецептором - белковой молекулой, находящейся также на мембране клетки, активирует цАМФ. Молекула цАМФ поступает в цитоплазму клетки и задает ей программу на выполнение какой-либо присущей ей специфической функции (например, регулирует мышечное сокращение, секрецию веществ и многое другое).

Открытие Сазерленда наметило новые пути для исследования конкретных механизмов регуляции на различном уровне, начиная с организменного и кончая молекулярным. Каролинский медико-хирургический институт отметил это Нобелевской премией 1971 года.

С каждым годом растет список гормонов. Среди новых, недавно открытых особое место занимают простагландины - вещества с разнообразной функцией. Читатель уже знает о том, что в 1982 году Суне Бергстрем, Бенгт Самуэльссон из того самого Каролинского института, который присуждает Нобелевские премии в области физиологии и медицины, и Джон Вейн из Британского фонда медицины были удостоены Нобелевской премии за исследования, посвященные простагландинам.

"Наука - это судьба"

Вот и состоялось наше знакомство с нобелевскими лауреатами. Это действительно выдающиеся ученые. Всю свою жизнь они посвятили науке. Науке жизни. Пытаясь понять механизмы самоподдержания физиологического равновесия в организме, они, разобравшись в их отдельных элементах, стараются исправить ошибки природы, создать в организме оптимальную ситуацию для его жизнедеятельности.

Познакомившись со сложными взаимоотношениями в царстве гормонов, их непростыми своенравными характерами, быстрой сменой различных этапов синтеза и метаболизма биологически активных веществ, можно понять, насколько непросто разобраться в процессах гормональной регуляции. Эндокринология, как и всякая серьезная наука, требует от исследователя больших знаний, широкого кругозора, настойчивости, целеустремленности, смелой фантазии и реальных оценок. Всего того, что называется профессионализмом. Профессионализм не может быть высоким или низким. Он или есть, или его нет. Именно это качество отличает настоящих исследователей от псевдоученых, которых, к сожалению, не так уж мало.

Все ученые, о которых шла речь в нашей книге, - профессионалы. Они прошли разную школу, неодинаковыми были их пути в науке и жизненные судьбы. Они люди разных характеров и убеждений, но всех их объединяет преданность работе и неутомимое желание постоянного познания тайн жизни.

Как-то Петра Леонидовича Капицу спросили: "Что такое наука?" Он сказал: "Наука - это судьба".

Эта фраза не просто остроумный ответ выдающегося физика. В ней заключен глубокий смысл.

Если, закрыв прочитанную книгу, кто-то из молодых читателей задумается над тем, не связать ли ему свою жизнь с медициной или биологией (а может быть, именно с эндокринологией), то его научная судьба, несомненно, будет счастливой. Для этого необходимо только одно - преданность своему делу, своей работе. Вспомните мудрую пословицу: "Не боги горшки обжигают..."

На последних страницах этой книги сделаю признание. Я писал книгу легко. Писал быстро, с удовольствием и одновременно как бы заново переживал свою почти уже двадцатилетнюю жизнь в науке. Прощаясь с читателем, хочется вспомнить такие разные трудные и счастливые годы. Да, трудные и счастливые. Трудные - потому, что с самого начала, с первого курса мединститута занимался настоящей наукой, а она всегда трудна. Счастливые - потому, что судьба подарила мне встречи с настоящими учеными - Мастерами, требовательными учителями, верными помощниками, добрыми, хорошими людьми.

Студенты-медики знают, что такое гистология. Наука о строении клеток и тканей живого организма. Очень важная, необходимая, но сложная дисциплина. Для нас - студентов-первокурсников - она казалась непостижимой.

Наслушавшись "страшных" историй о массовых "завалах", переэкзаменовках, отчислениях, связанных с этой кафедрой, о скучных тягостных лекциях по этому предмету, мы на первые занятия по гистологии пришли оробевшими. Входили в лекционный зал неохотно, с плохим настроением, а выходили окрыленные, с чувством

открытия чего-то нового, интересного, ранее нам неведомого и с огромным желанием опять и опять слушать захватывающий рассказ лектора о том, как из мельчайших частичек живой материи - клеток строится огромное уникальное здание человеческого организма.

Нам посчастливилось. Лекции по гистологии читал только что пришедший заведовать кафедрой профессор А. Клишов. Он приехал из Ленинграда. Алексей Андреевич проработал в Куйбышеве недолго - немногим более шести лет, но до сих пор его помнят и студенты и преподаватели. Он, без преувеличения, вдохнул новую жизнь в кафедру, которая до сих пор несет на себе отпечаток его энергии и таланта. На лекциях профессора А. Клишова зал был всегда полон. Он был удивительный рассказчик и к тому же энциклопедически образованный человек. Ученик старинной ленинградской школы гистологов, ведущей свое начало от академика Г. Заварзина, выросший на знаменитой кафедре гистологии военно-медицинской академии, он превратил куйбышевскую кафедру в коллектив единомышленников, в котором педагогика и наука служили единой высокой цели - подготовке высококвалифицированных врачей.

С приходом нового профессора до того "чахлый" гистологический кружок стал подлинной студенческой научной Меккой. С 4-5 его членов он вырос до 40-50, заседания приходилось переносить из небольших учебных комнат в аудиторию. Работы кружковцев неизменно вызывали интерес на студенческих конференциях, а на Всесоюзный конкурс по общественным наукам мы даже представили коллективную монографию "Диалектика и гистология" (!), которая была отмечена премией и рекомендована к изданию.

Здесь, на этой кафедре, в старинном здании на обрывистом волжском берегу, из окон которого открывалась панорама шири и мощи великой реки, пять лет я проводил вечера - учился морфологии, приобретал опыт постановки экспериментов, сам овладевал техникой приготовления препаратов из срезов органов и тканей, познавал всю "черновую" работу в науке по ту сторону двери и только спустя много лет понял, насколько все это необходимо.

Профессор А. Клишов был первым человеком, приобщившим меня и моих друзей к науке о клетке. После института наши пути разошлись - он уехал в Ленинград заведовать своей родной кафедрой гистологии в Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, я три года проработал в Саранске врачом-патологоанатомом, но наукой уже "заболел" и благодарен за это своему первому учителю.

В Саранск я ехал работать без энтузиазма. В то время я уже серьезно хотел заниматься гистологией, но остаться на кафедре в аспирантуре из-за отсутствия мест не удалось, и я поехал до назначению, избрав специальность патологоанатома, потому что она была наиболее близка к гистологии, только изучала клетки и ткани не здорового, а больного организма. Спустя несколько месяцев после приезда я увидел в магазине книгу профессора Н. Райхлина "Окислительно-восстановительные ферменты в опухолях". Прочитав ее, я загорелся желанием заниматься гистохимией - наукой о химии клеток и тканей. Узнав, что профессор Н. Райхлин заведует лабораторией гистохимии и электронной микроскопии в Институте экспериментальной и клинической онкологии (ныне Онкологический центр) АМН СССР в Москве, я написал ему письмо с просьбой о разрешении приехать для беседы. Ответ пришел быстро, профессор соглашался меня принять, и именно с той двухчасовой беседы, которая произошла у него в кабинете на Каширском шоссе в ноябре 1972 года, начался новый отсчет моей жизни, жизни, связанной с патологией - наукой о болезнях человека, для разрешения многих загадок которых необходимы гистохимия и электронная микроскопия.

Без преувеличения можно сказать, что профессор Натан Танфелевич Райхлин сделал из меня специалиста. Пятнадцать лет мы работаем вместе. Именно Н. Райхлин "свел" меня с АПУД-системой, с мелатонином я тем самым подарил мне захватывающе интересную проблему, которая превратилась в дело моей жизни.

Я мог бы (и хотел) написать и о других людях, оставивших определенный след в моей научной судьбе, но для мемуаров я еще молод, поэтому могу повторить только, что мне везло на хороших людей. И их было немало.

Среди читателей, наверное, будет достаточно много будущих врачей и биологов, стремящихся посвятить себя научной работе. Не все попадут в крупные научные центры, у большинства не окажется идеальных условий для работы, не будет совершенной аппаратуры для исследований, каждый столкнется с нехваткой тех или иных реактивов... По опыту общения с молодыми специалистами уверен, что найдутся и такие, которые спасуют, "выйдут из игры", начнут жаловаться на трудности, оправдывая этим свою бездеятельность. Да, к сожалению, пока материально-техническая база медико-биологических институтов оставляет желать лучшего. Но это вовсе не причина для апатии и уныния. Хорошие приборы без интересных идей, стремления познать неизвестное, без желания активно работать, выдумывать, фантазировать, пробовать и проверять различные подходы - мертвый груз. Это пустые коробки заводских цехов без людей, пустынная мертвая планета без ее обитателей.

На нашем молодежном семинаре мы тоже, бывает, спорим о том, что важнее для развития науки - материальная база или люди, специалисты с их мыслями (подчас неординарными), характерами, судьбами. Конечно, хорошо, когда идеи подкреплены технической вооруженностью, но все-таки (и я всегда это твердо отстаиваю) на первом месте стоит человек, исследователь, ученый. Мы начинали работать в Саранске с того, что сами делали из досок и фанеры примитивный криостат (прибор для приготовления срезов в замороженном состоянии), в резиновых сапогах бродили по болотам - ловили лягушек для опытов. В Куйбышеве организовывали лабораторию в деревянном вагончике, брошенном строителями на территории клиники. Работали мы в нем летом (зимой он не отапливался), а с холодами перебирались в подвал, в котором проводили свои самые интересные эксперименты. С комнатке площадью шесть квадратных метров мы умудрялись размещать приборы и столы, а операторы телевидения, приехавшие снимать о нас сюжет в связи с присуждением премии Ленинского комсомола, не могли поверить, что серьезные исследования проведены в подвале, в котором даже не помещалась их телевизионная камера. И тем не менее работали, радовались успехам, преодолевали неудачи, верили в будущее и сделали немало такого, чем можно гордиться.

Рассказываю я это здесь потому, что книга адресована прежде всего молодежи. Есть такой афоризм: "Тот кто не хочет работать - ищет причину, тот кто хочет - ищет возможности". Надеюсь, что среди наших читателей будет больше вторых...

Вездесущие гормоны

В книге доктора медицинских наук И. Кветного рассказывается об эндокринологии — науке о гормональной регуляции процессов жизнедеятельности, о ее развитии и достижениях. Издание рассчитано на массового читателя.

Источник:
Кветной И.М. 'Вездесущие гормоны' - Москва: Молодая гвардия, 1988 - с.190[2] с ил